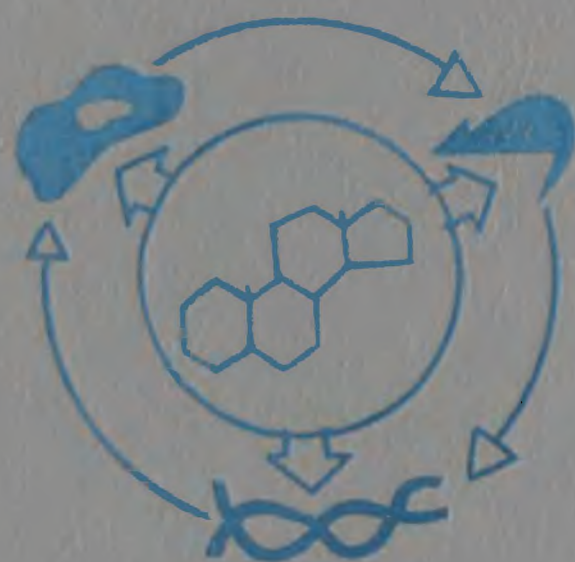


В. Б. РОЗЕН

Основы эндокринологии



В. Б. РОЗЕН

Основы эндокринологии

3-е издание, переработанное
и дополненное

ПОД РЕДАКЦИЕЙ
ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК
О. В. СМIRНОВОЙ

*Рекомендовано Государственным комитетом
Российской Федерации по высшему образованию
в качестве учебника для студентов университетов,
обучающихся по направлению и специальности «Биология»*

ИЗДАТЕЛЬСТВО
МОСКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
1994

ББК 28.91
Р 64
УДК 616.43

Рецензенты:

*кафедра физиологии и зоологии позвоночных
Черновицкого государственного университета,
доктор медицинских наук, профессор Л.И. САНДУЛЯК*

Издание осуществлено при финансовой поддержке
Российского фонда фундаментальных исследований
согласно проекту 94-04-11962а

Розен В.Б.

Р 64 **Основы эндокринологии: Учебник. — 3-е изд., перераб. и
доп. — М.: Изд-во МГУ, 1994. — 384 с.: ил.**

ISBN 5-211-03251-9

В книге на основе современных данных и представлений рассмотрены: системы межклеточного контроля и их взаимосвязь; топография и морфология эндокринных желез; организация эндокринных функций; химическая структура гормонов, их биосинтез, секреция, транспорт, метаболизм, механизмы действия на клетки. Настоящее издание (первое вышло в 1980 г.) дополнено новейшими сведениями по разным вопросам эндокринологии. Подчеркнуто научно-практическое значение эндокринологии для медицины и сельского хозяйства.

077(02)-94 — заказное

ББК 28.91

ISBN5-211-03251-9

© Высшая школа, 1980
© Высшая школа, 1984
© Розен В.Б., 1994

Современная эндокринология как общебиологическая наука — область знаний о системном химическом управлении основными процессами жизнедеятельности. Являясь фундаментальной биологической наукой, эндокринология имеет важнейшие практические ответвления — в медицину и животноводство. Стремительное развитие науки об эндокринной системе, гормонах и гормональном управлении, непрерывный поток новой научной информации по различным ее разделам требуют постоянного пересмотра, обновления и дополнения соответственных лекционных курсов, создания новых, современных учебных пособий. Без этого невозможна подготовка квалифицированных научных кадров эндокринологов теоретического и практического профиля, а также компетентных специалистов в других отраслях биологии, медицины и животноводства.

Настоящее, третье издание нашей книги значительно дополнено и переработано на основе новейших данных и представлений в области эндокринологии, крупных достижений ее теории и практики. Как и в предыдущих изданиях (1980, 1984), автор сознательно отказался от традиционного подхода к изложению материала, основанного на органном принципе, — рассмотрение эндокринных процессов по отдельным железам внутренней секреции. Такой подход с формальной точки зрения во многом удобен. Однако он искусственно нарушает целостность представлений о гормональной регуляции и затрудняет анализ общих ее закономерностей. Более рациональным является построение излагаемого материала на основе анализа общих принципов организации многокомпонентных эндокринных функций, биодинамики и биокинетики гормонов, закономерностей эндокринного контроля процессов жизнедеятельности.

Книга состоит из трех разделов. В первом даны общие представления об эндокринологии, эндокринных железах, гормонах, ор-

ганизации эндокринных функций, химической структуре молекул гормонов. Второй раздел посвящен характеристике специфических компонентов сложноорганизованных эндокринных функций — продукции гормонов, ее регуляции, транспорта, периферического метаболизма и механизмов действия гормонов на клетки. В третьей представлены данные о множественном гормональном управлении основными процессами жизнедеятельности — ростом, развитием, размножением и разными формами адаптации организма.

Основы эндокринологии рассматриваются нами на системном, клеточном и молекулярном уровнях, в их единстве. В пределах существующих представлений мы придерживаемся эволюционного подхода к рассматриваемым проблемам.

Считая главной задачей изложение теоретических основ эндокринологии как биологической науки, автор стремился тесно связать ее фундаментальные проблемы с практическими — медицинскими и сельскохозяйственными.

Книга написана на основе учебных программ по эндокринологии и физиологии обмена веществ, утвержденных Президиумом научно-методического совета по высшему биологическому образованию Госкомитета РФ по высшему образованию. Она прежде всего рассчитана на студентов-биологов и начинающих научных сотрудников в области физиологии эндокринной системы и биохимии гормонов. Автор надеется, что настоящее издание будет полезным также для всех, кто интересуется эндокринологией и межклеточными взаимодействиями. Автор глубоко признателен О.В. Смирновой, А.Н. Смирнову, Т.А. Щелкуновой за большую помощь при подготовке книги.

Доктор биологических наук, профессор,
заведующий лабораторией эндокринологии
биологического факультета МГУ,
действительный член Нью-Йоркской академии наук

В.Б. Розен

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	— акцепторные места гормон-рецепторных комплексов	АСБ (ABP)	— андрогенсвязывающий белок эпидидимиса и семенников
A ₁	— гормональные ретиноиды (гормональные формы витамина A ₁)	Ац	— аденилатциклаза
АДГ	— антидиуретический гормон гипоталамо-гипофизарного комплекса (вазопрессин)	ВИП	— вазоактивный кишечный пептид
А-диолы	— андростандиолы (метаболиты тестостерона)	Г(Н)	— гормон
Адр.	— адрендоксин (фермент биосинтеза стероидных гормонов)	ГАС	— генерализованный адаптационный синдром
АКТГ	— адренокортикотропный гормон гипофиза (кортикотропин)	ГИП	— гастронгибирующий пептид
Альд.	— альдостерон	ГСИК	— гормон, стимулирующий интерстициальные клетки гонад (лютеинизирующий гормон гипофиза)
Ан	— андрогены	Гц	— гуанилатциклаза
АНФ	— атриальный (предсердный) натрийуретический фактор	Г—Р	— гормон-рецепторные комплексы
АР	— андрогенный рецептор	ГЧЭ	— гормончувствительные элементы в клетке (см. А)
A ₁ P	— ретиноидный рецептор	ГР	— глюкокортикоидный рецептор
АРР	— панкреатический гормон птиц	ДАГ	— диацилглицерин
		ДИТ	— дийодтирозин
		ДНФ	— динитрофенол

ДОК	— дезоксикортикостерон	МАО	— моноаминооксидаза
ДОФА	— диоксифенилаланин	МИТ	— монойодтирозин
ДР	— рецептор диоксивитамина D	МИФ	— ингибитор секреции меланоцитстимулирующего гормона (меланостатин)
Д ₂ Р	— дофаминовые рецепторы		
ДЭА	— дегидроэпиандростерон	М.м.	— молекулярная масса
Е	— эстрогены	МР	— минералкортикоидный рецептор
Е ₁	— эстрон		
Е ₂	— эстрадиол	МРФ	— релизинг-фактор меланоцитстимулирующего гормона (меланолиберин)
Е ₃	— эстриол		
Е ₄	— эстетрол	МСГ	— меланоцитстимулирующие гормоны гипофиза
ЕР	— эстрогенный рецептор	НЭЖК	— незатерифицированные жирные кислоты
ЕФР(ЕРФ)	— эпителиальный фактор роста	ОКя	— окаймленная ямка (в мембране)
ИФ ₃ (Ф ₃ И)	— инозитол-трифосфат (трифосфоинозитол)	ОЭСБ	— особый эстрогенсвязывающий белок (эстроандромодулин)
ИФ ₄	— инозитол-тетрафосфат (тетрафосфоинозитол)		
ИФР(ИРФ)	— инсулиноподобные ростовые факторы (1 и 2)	П (Pr)	— прогестины
КОМТ	— катехолоксиметилтрансфераза	ПГ	— простагландины
КРФ	— кортикотропин-релизинг фактор (кортиколиберин)	ПИФ	— ингибитор секреции пролактина (лактостатин)
КСГ	— кортикостероидсвязывающий глобулин (транскортин) крови	ПК(ПФК)	— протеинкиназы (протеинфосфокиназы)
ЛГ	— лютеинизирующий гормон гипофиза	ПЛ(ЛТГ)	— пролактин (лактогенный гормон), или лютеотропный гормон
ЛГ/ФСГ-РФ	— релизинг-фактор ЛГ и ФСГ (лю-фоллиберин)	ПОМК	— проопиомеланокортин гипофиза
ЛТГ	— лютеотропный гормон (пролактин) гипофиза	ПТТГ	— проторакотропный гормон насекомых
ЛП	— липопотеины	ПР	— прогестиновый рецептор

ПСГ	— прогестеронсвязывающий глобулин крови	ТСГ	— тироксинсвязывающий глобулин крови
Р	— рецепторы	ТСПА	— тироксинсвязывающий преальбумин крови
РНК: мРНК	— информационные (месенджер) РНК;	ТТГ	— тиреотропный гормон гипофиза
рРНК	— рибосомальные РНК,	ТХ	— тромбосаны
тРНК	— транспортные РНК	ФАД	— флавинадениндинуклеотид (простетическая группа флавинодегидрогеназ)
РФ	— рилизинг-факторы (рилизинг-гормоны)	ФДЭ	— фосфодиэстераза
СИФ	— ингибитор секреции СТГ (соматостатин)	ФЛС	— фосфолипаза С
СНС	— симпатическая нервная система	ФРМК	— фактор регрессии мюллеровых каналов в гонадах
Соединение А	— 11-дегидрокортикостерон	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон гипофиза
Соединение В	— кортикостерон	ХГТ	— хорионический гонадотропин
Соединение Е	— кортизон	ХСМ	— хорионический соматомаммотропин
Соединение F	— кортизол	цАМФ	— 3', 5'-циклический аденозин-монофосфат
Соединение S	— 11-дезоксикортизол	цГМФ	— 3', 5'-циклический гуанозин-монофосфат
ССГ	— секс-стероидсвязывающий глобулин крови	ЦНС	— центральная нервная система
СТГ	— соматотропный гормон гипофиза (гормон роста)	ЭС	— эндокринная система
СТГ-РФ	— рилизинг фактор СТГ (соматолиберин)	ЭСГ	— эстрогенсвязывающий глобулин крови
Т	— тестостерон	ЭР	— экдизоновый рецептор
T ₃	— трийодтиронин	СаМ	— кальмодулин
T ₄	— тетраiodтиронин (тироксин)		
ТнСГ	— тестостеронсвязывающий глобулин крови		
ТР	— рецептор тиреоидных гормонов		
ТРФ	— тиреотропин-рили- зинг-гормон (тирео- либерин)		

D₃ — витамин D₃ (холекальциферол)

1,25(OH)₂-D₃ — гормональная форма витамина D₃

DE — дигидрокортисон

DF — дигидрокортизол

DPr — дигидропрогестероны

DT — дигидротестостероны

G(N) — G(N)-белки; G_S (стимулирующие) и G_i-ингибирующие

P₄₅₀ — цитохром P₄₅₀

17-OH-Pr — 17 α-оксипрогестерон

THE — тетрагидрокортисон

THF — тетрагидрокортизол

THS — тетрагидро-S

Раздел I

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ КАК НАУКА ОБ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗАХ, ГОРМОНАХ, ГОРМОНАЛЬНОМ ПРОГРАММИРОВАНИИ И КОНТРОЛЕ

Эта часть книги знакомит читателя с эндокринологией как наукой об эндокринных железах, гормонах и гормональной координации обменных процессов, физиологических функций и морфологического состояния различных структур в животном организме. Кроме того, здесь освещены представления о коммуникативных системах межклеточного управления, о месте эндокринной системы и гормонов в этом процессе, формулируются предмет и задачи эндокринологии. Представлены сведения о функциональной организации эндокринной системы, основных принципах действия гормонов, их химической структуре и зависимости между структурой и функцией гормона.

ГЛАВА I

СИСТЕМЫ МЕЖКЛЕТОЧНОГО (КОММУНИКАТИВНОГО) УПРАВЛЕНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ КЛЕТОК И ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Характерная черта большинства многоклеточных организмов — множественность, дифференциация и специализация структур и функций составляющих их элементов. Так, в организме позвоночных животных насчитывается примерно 10^{15} клеток, дифференцированных приблизительно на 200 клеточных типов, формирующих высокоспециализированные ткани, органы и системы. Такая степень множественности, дифференциации и специализации составляющих компонентов требует высокого уровня их интеграции и координации, без чего не может быть обеспечено существование организма как единого целого с его способностью к самостановлению, самосохране-

нию и самовоспроизведению. Это обстоятельство эволюционно обусловило возникновение в многоклеточных системах разнообразных форм, механизмов и уровней организующих межклеточных взаимодействий. Они в конечном счете сводятся к взаимному обмену клеток утилизируемыми веществами — строительными и топливными материалами (системы межклеточной передачи веществ и энергии), к межклеточному сигнальному управлению характером и интенсивностью обмена веществ и энергии в клетках (системы межклеточной передачи информации, или сигнальные системы). Обе коммуникативные системы взаимодействий осуществляются соответственно с помощью утилизируемых и сигнальных метаболитов (утилизонов и информонов). Оба типа метаболитов секретируются и транспортируются от клетки к клетке либо по контактам (простые; высокопроницаемые, или «щелевые»; нервные синапсы) их поверхностей, либо с циркулирующими жидкостями (кровь, гемолимфа, а также лимфа, ликвор) — гуморально.

В формировании стабильной целостности организма при его взаимоотношениях с внешней средой важное значение имеют процессы межклеточного управления с помощью информонов. Существенно дополняя и координируя механизмы внутриклеточного управления (генетические, ферментативные, мембранно-транспортные), межклеточные взаимодействия направленно изменяют с их помощью — необратимо программируют (детерминируют) или обратимо регулируют (контролируют) — метаболизм отдельных клеток в соответствии с потребностями самих клеток, тканей, органов, целого организма. Кроме того, возникшие в клетках под влиянием надклеточных сигналов метаболические сдвиги вторично приводят к направленному обратимому изменению потока утилизируемых веществ. В результате системы межклеточного управления специфически позитивно или негативно программируют цитодифференцировку и регулируют жизнедеятельность клеток (непосредственно и при участии утилизонов), определяя необходимые для организма целостность и постоянство внутренней среды, его гомеостаз (Бернар, 1865; Кеннон, 1928).

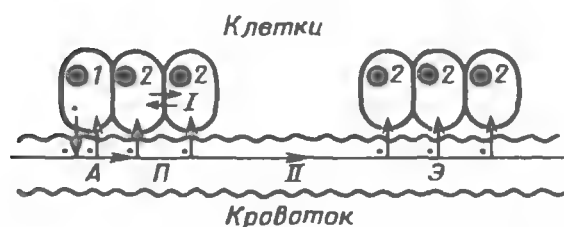


Рис. 1. Межклеточные механизмы передачи веществ:

I — контактный, II — гуморальный; А — аутокринный, П — паракринный, Э — эндокринный; 1 — секреторная клетка, 2 — воспринимающие клетки; точками обозначено секретированное вещество

Существует несколько форм, уровней и механизмов обеспечения межклеточного управления. Их различают по степени специ-

ализации систем управления — формы неспециализированного и специализированного контроля; распространенности (дистантности) физиологических эффектов секретируемых сигнальных веществ — уровни местного и системного контроля, или ауто-паракринные и эндокринные влияния (рис. 1); механизмам межклеточной передачи сигнальных метаболитов — контактный и гуморальный.

НЕСПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕЖКЛЕТОЧНЫЙ КОНТРОЛЬ

Неспециализированные формы межклеточного управления деятельностью клеток реализуются на разных уровнях, с помощью различных механизмов за счет сигнальных эффектов утилизаторов — жирных кислот, глюкозы, аминокислот, монопонуклеотидов, ионов и т.д. Так, жирные кислоты, поступающие, например, из жировой ткани или из печени в мышцы, используются последними не только как топливо, но в высоких концентрациях регуляторно тормозят скорость гликолиза, а также снижают эффективность сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования. Глюкоза, транспортируемая из печени в жировую ткань, превращается там в липиды, стимулирует гликолиз и ингибирует синтез жирных кислот. Ионы Ca^{2+} , поступающие из костей или из кишечника в другие ткани, не только принимают участие в организации структурной целостности ткани и ее клеточных элементов, но и регулируют разные стороны клеточного метаболизма. Секретируемый печенью или мышцами глутамат используется в нервной и других тканях как внешний регулятор. Однако в отношении ограниченного числа клеточных популяций, например некоторых желез, утилизаторы типа глюкозы, аминокислот, ионов могут дифференцированно приобретать роль специфических внешних регуляторов. Как правило, более совершенные и значимые формы межклеточного контроля реализуются с помощью отобранных эволюцией специализированных сигнальных метаболитов, функции которых сводятся исключительно к передаче информации от клетки к клетке.

ИНФОРМОНЫ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ МЕЖКЛЕТОЧНОГО УПРАВЛЕНИЯ

Разнообразные специализированные межклеточные сигнальные вещества (программирующие и регуляторные) вне зависимости от их химической структуры, места образования и механизма

Классификация информонов

Тип информона	Место образования	Распространение действия	Основной механизм передачи
Гистогормоны (амины, простагландины, факторы роста, регуляторные пептиды и др.)	Различные клеточные популяции (как правило)	Локальные эффекты	По клеточным контактам, гуморальный (паракринный)
Нейромедиаторы и нейромодуляторы (ацетилхолин, норадреналин, дофамин, γ -аминомасляная кислота, нейропептиды и др.)	Пресинаптические окончания нейронов	Локальные эффекты дистантно действующих нервных импульсов	По синаптическим контактам (нейрокринный)
Гормоны (инсулин, гормон роста, эстрогены, андрогены, кортикостероиды и др.)	Специализированные популяции эндокринных клеток (как правило)	Дистантные эффекты	Гуморальный (эндокринный)
Антитела (специфические иммуноглобулины)	Плазмочитарные лимфоидные клетки (малые лимфоциты)	Дистантные эффекты	Гуморальный

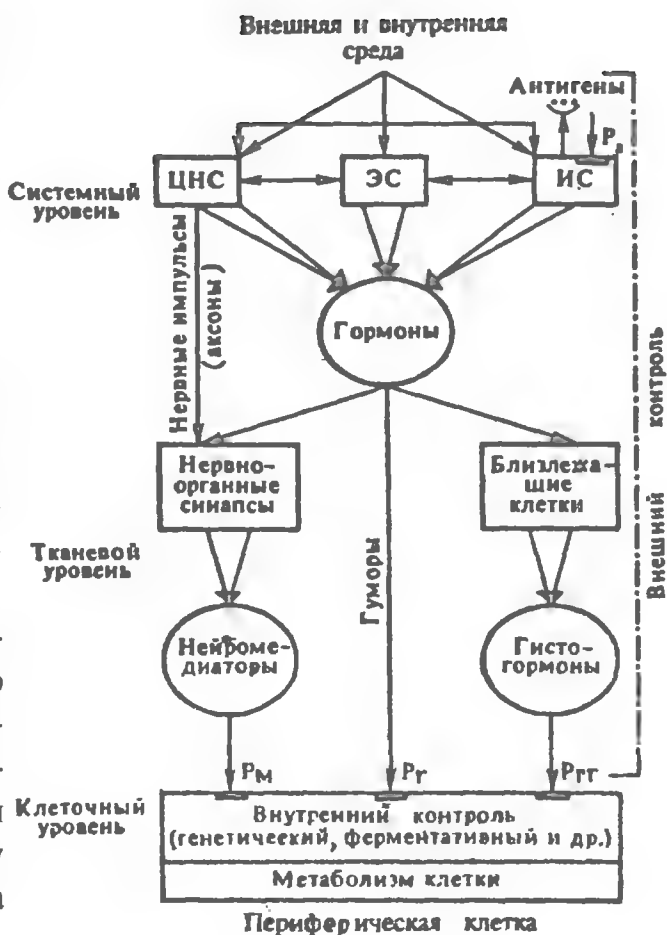
передачи можно обозначить на основе принципиально общей их функции как «информоны» (вещества, передающие межклеточную информацию). Другие обозначения сигнальных метаболитов — «регулины», «эргоны». Информонам присущи следующие свойства, позволяющие отличать их от утилизонов и внутриклеточных регуляторных факторов: информоны секретируются во внеклеточное пространство; они не могут быть использованы клетками в качестве пластического и энергетического материала; информоны способны взаимодействовать с белками-рецепторами в реагирующих клетках, избирательно узнающими, расшифровывающими и переводящими внешний сигнал на язык «собственного» клеточного метаболизма, и через посредство рецепторов направленно изменять его характер и/или интенсивность; информоны обладают чрезвычайно высокой специфической биологической активностью, т.е. способностью вызывать избирательные множественные эффекты в очень низких, физиологических, концентрациях (как правило, 10^{-12} – 10^{-6} г%, т.е. 10^{-12} – 10^{-6} моль/л). Необходимо подчеркнуть, что каждый информон по спектру физио-

Рис. 2. Уровни, формы и механизмы экстрацеллюлярного специализированного управления жизнедеятельностью клеток:

P_m , P_r , P_{gg} , P_a — рецепторы медиаторов, гормонов, гистогормонов и антигенов соответственно; ИС, ЭС — иммунная и эндокринная системы

логических эффектов уникален, хотя некоторые эффекты ряда информонов могут взаимно перекрываться (Ашмарин, Каменская, 1988).

В животных организмах существует несколько типов информонов, различающихся по месту образования, распространенности действия и механизму межклеточного транспорта (табл. 1; рис. 2).



Гистогормоны и тканевой уровень управления

Межклеточное управление на тканевом уровне осуществляется с помощью гистогормонов (тканевых гормонов, или паракормонов). Гистогормоны — короткоживущие соединения, поэтому их действие реализуется по межклеточным контактам или гуморально в пределах близлежащих клеток (паракринно). Гистогормоны образуются чаще всего тканенеспецифично. Паракормоны обеспечивают саморегуляцию тканевых элементов — их метаболическую, секреторную и ростовую активности, их региональные иннервацию и кровоснабжение. Гистогормоны имеют разнообразную химическую природу: они представлены аминами, производными полиеновых жирных кислот, полисахаридами, регуляторными пептидами и белками. Известно несколько сотен гистогормонов различной структуры. Наиболее широко в организме представлены регуляторные пептиды. К тканевым гормонам, в частности, относятся биогенные амины (гистамин, серотонин, триптамин), гепарин, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, вазоактивные кинины (брадикинин, каллидин), интерлейкины, де-

фенсины, местные полипептидные факторы роста (инсулиноподобные, эпидермиса, эндотелия, нервов и др.).

Вместе с тем ведущую роль в координации и интеграции жизнедеятельности клеток, тканей и органов выполняет централизованный аппарат, функции которого сосредоточены на системном управлении.

Системы централизованного управления

Специализированный аппарат централизованного управления жизнедеятельностью большинства организмов представлен нервной, эндокринной и иммунной системами. К общим свойствам данных систем относятся высокая степень специализации на сигнальных функциях и дистантность посылаемых ими сигналов (проявление эффектов на большом расстоянии от места формирования). Несмотря на существенные различия в топографии, морфологии и физиологии указанных систем, механизмы их влияний на клетки могут быть сходными или полностью совпадать (см. ниже).

Центральная нервная система (ЦНС). Нейромедиаторы. ЦНС имеет в распоряжении несколько механизмов реализации своих сигнальных функций. Один из них, наиболее распространенный, специфичен для ЦНС, он значительно отличается от других механизмов межклеточного управления по физико-химической природе и способам передачи сигналов. Этот «классический» вариант деятельности ЦНС заключается в дистантной быстрой передаче нервных импульсов в форме электрического потенциала действия от тела нейронов вдоль эфферентных аксонов к их окончаниям. В пресинаптических мембранах освобождаются кванты особого типа информонов — нейромедиаторов (нейротрансмиттеров), а также комедиаторов (нейромодуляторов) — короткоживущих, быстродействующих соединений; последние воздействуют на постсинаптические мембраны эффекторных клеток. Данный механизм контроля обозначают как импульсно-медиаторный, поскольку он сочетает в себе два взаимосвязанных способа передачи специализированных сигналов — электрическую (импульсную) и химическую (медиаторную). Электрическая передача обеспечивает внутриклеточную дистантную доставку сигнала на периферию, химическая — его нейрокринную межклеточную локальную передачу. Таким образом, дистантность действия ЦНС в данном варианте обусловлена особенностями структуры и свойств нейрона, межклеточная же передача сигнала осуществляется через особые клеточные контакты (синапсы) с помощью локально действующих нейромедиаторов. Направленность и дистантность деятельности ЦНС жестко структурированы.

Известно около 100 медиаторов. Наиболее распространенные из них — ацетилхолин, норадреналин, дофамин, гистамин, серотонин, γ -аминомасляная кислота, вещества Р, У, нейротензин и многие др. Функцию нейромедиаторов в мозге могут выполнять и несигнальные вещества, прежде всего глутамат и аспартат, а также глицин. Нейротрансмиттеры можно рассматривать как гистогормоны, избирательно вовлекаемые в нервный контроль.

Эндокринная система (ЭС). Гормоны и их основные свойства. Эндокринная система представлена в животном организме совокупностью эндокринных желез (желез внутренней секреции). Эти железы реализуют свои множественные функции управления гуморально с помощью особого типа информонов — гормонов (истинных гормонов).

В организме животных существуют два типа желез — экзокринные и эндокринные (Мюллер, 1830; Бернар, 1855). Экзокринные железы (пищеварительные, потовые, сальные и др.) выделяют секрет через имеющиеся в них выводные протоки в полость тела или на его поверхность (внешняя секреция). Эндокринные железы не имеют выводных протоков и выделяют секрет в кровь, лимфу и т.д. (внутренняя, или базальная, секреция). Эти железы, как правило, сформированы специализированными популяциями секреторных клеток (Броун-Секар, 1889), специфическим секретом которых являются гормоны (Бейлисс, Старлинг, 1902) или их ближайшие биосинтетические предшественники (прогормоны). Так как гормоны оказывают межклеточные влияния гуморально, без направляющих структур, ЭС называют диффузной (рыхлой) системой управления.

Гормоны являются биоорганическими соединениями особого типа. Они отличаются от остальных информонов тем, что их образование осуществляется специализированными клетками эндокринных желез, а стабильность химической структуры в организме позволяет осуществлять дистантное воздействие (эндокринный способ регуляции).

Эти отличительные характеристики гормонов, общепринятые до последнего времени и вполне справедливые для очень многих гормональных соединений, нельзя понимать абсолютно, да и сама классификация информонов далеко не абсолютна. Так, некоторые гистогормоны (гистамин, серотонин), а также инстинные гормоны (вазопрессин, окситоцин) одновременно являются нейромедиаторами. Оказалось, что большинство гормонов белковой и пептидной природы, в частности инсулин, глюкагон, кальцитонин, гастрин и другие, продуцируются не только специализированными эндокринными железами, но и нейронами головного мозга, где они, по-види-

мому, играют роль не системных информонов, а нейромедиаторов, нейромодуляторов и гистогормонов. Очевидно, различные информоны при широком рассмотрении образуют непрерывный ряд соединений, в котором характеристики разных групп информонов могут в той или иной степени перекрываться (Ашмарин, 1985, 1986).

В связи со сказанным следует специально остановиться на отличительных свойствах гормонов. Так, образование гормонов происходит в специализированных эндокринных популяциях клеток.

1. *Специализированные эндокринные клетки*, т.е. клетки, выполняющие только функцию продукции и секреции гормонов, представлены в организме эпителиальными железистыми клетками разного эмбрионального происхождения. Такие эпителиальные образования составляют подавляющее большинство эндокринных желез. Однако эндокринные клетки могут быть представлены и нейронами, точнее нейросекреторными клетками. Такие нейроны мозга трансформируют нервные импульсы в эндокринный или паракринный процессы, используя в качестве терминального механизма не импульсно-медиаторный, а внутрисекреторный (секреция в кровь гормонов или паргормонов). Хотя нейросекреторные клетки не являются чисто эндокринными, эти клетки функционально в высокой степени специализированы на особой форме данного процесса — нейросекреции. Следует отметить, что нейросекреторные информоны (окситоцин, вазопрессин, гипоталамические рилизинг-гормоны и др.), во-первых, используются другими популяциями нейронов как нейромедиаторы или нейромодуляторы, во-вторых, продуцируются как минорные компоненты клетками ряда висцеральных органов. Эти положения справедливы и для некоторых гормонов кишечника (вазоинтестинальный пептид, гастрин и др.), продуцируемых энтероцитами, имеющими нейроэктодермальное происхождение. Известны также случаи, когда гормоны продуцируются кардиомиоцитами (натрийуретический гормон, кардиодиллатин) или лимфоцитами (тимозины, тимопоэтины).

2. Каждый гормон как системный сигнал продуцируют чаще всего специализированные на эндокринной функции эпителиальные клетки *одного* типа или родственные. Так, гормон роста продуцируется соматотрофами гипофиза, кортикостероиды — клетками коры надпочечников, трийодтиронин — клетками щитовидной железы, т.е. однотипными клетками, имеющими, кроме того, единую локализацию. Вместе с тем многие гормоны образуются близкими по типу клетками, имеющими разную локализацию. Например, андрогены продуцируются клетками семенников, яичников, коры надпочеч-

ников; глюкагон — α -клетками поджелудочной железы и энтероцитами кишечника; инсулин — β -клетками поджелудочной железы и клетками слюнных желез. По-видимому, существование нескольких мест образования гормонов создает дополнительные компенсаторные возможности в ЭС.

3. Популяции эндокринных клеток представлены в организме *различно организованными структурами* и могут формировать целый эндокринный орган (щитовидная железа, надпочечник, гипофиз и др.), образовывать отдельные включения в неэндокринные железистые органы (островковый аппарат поджелудочной железы, гормонпродуцирующие структуры гонад — железы смешанной секреции) или отделы ЦНС (нейроэндокринные группы клеток гипоталамуса), а также быть представлены клетками, сочетающими неэндокринные функции (сократительные, иммунные) с эндокринными (см. выше).

Вторая особенность гормонов — *дистантность действия*. Эта характеристика гормонов позволяет, как правило, отличать их от других информонов. Она обусловлена длительностью биологической жизни гормональных соединений, зависимой от скорости их распада в организме. Однако длительность жизни гормонов колеблется в широких пределах — от многих часов до нескольких минут. При этом скорости распада некоторых короткоживущих гормонов и гистогормонов могут быть близки, что позволяет такие сигнальные соединения и по этой характеристике относить и к гормонам, и к гистогормонам. Таковы, например, катехоламины, рилизинг-гормоны.

ЦНС и ЭС функционируют в тесной взаимосвязи, которая осуществляется в различных формах. Обе системы взаимно контролируют друг друга. Кроме того, как уже отмечалось, некоторые нейроны могут выполнять эндокринную функцию. В свою очередь, гормоны могут быть нейромедиаторами, нейромодуляторами или их предшественниками. Гормоны, а также нейромедиаторы оказывают свои множественные влияния на эффекторные клетки не только прямо, но и регулируя продукцию гистогормонов и некоторых неспециализированных факторов межклеточного управления, вовлекая их в сферу своего действия.

Иммунная система. Антитела. Своеобразное место в межклеточном управлении на уровне целого организма занимает иммунная система, представленная тимико-лимфоидными элементами (В- и Т-клетками). Она обеспечивает с помощью гуморальных и клеточных механизмов защиту организма от чужеродных белков — антигенов. Антитела (иммуноглобулины) можно рассматривать как «обрат-

ные» информоны, секретируемые В-лимфоцитами в кровь в ответ на появление в организме антигенов. В отличие от других информонов антитела специфически взаимодействуют не с рецепторами клеток, а с циркулирующими в крови или фиксированными на поверхности клеток антигенами, нейтрализуя их. Антигены же, попадая в организм, избирательно взаимодействуют с рецепторами определенных клонов лимфоцитов, индуцируя их пролиферацию и продукцию специфических антител. Количественная сторона иммунного ответа зависит от ряда гормонов, регулирующих морфофункциональное состояние тимико-лимфоидной системы. Тимус кроме того представляет собой эндокринную железу, продуцирующую собственные гормоны. Последние количественно влияют на дифференцировку и свойства Т-лимфоцитов, а также на некоторые неиммунные процессы.

Таким образом, иммунная система, как и ЦНС, — не только объект действия гормонов, но и их физиологический продуцент.

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Эндокринная система занимает одно из центральных мест в специализированном управлении различными процессами жизнедеятельности на уровне целого организма. Эта система с помощью продуцируемых ею гормонов непосредственно, а также при участии других систем управления мощно и разнонаправленно действует на метаболизм, физиологию и морфологию самых различных клеток, тканей и органов. При этом гормоны оказывают существенное, порой решающее влияние на все фундаментальные жизненные процессы.

Гормоны определяют интенсивность синтеза белка и ДНК, размеры клеток, их митотическую активность и, следовательно, ростовые процессы; дифференциальную активность генов, формирование клеточного фенотипа, и, как следствие, дифференцировку клеток и тканей, развитие организма; формирование пола и размножение; разные формы адаптации и поддержание гомеостаза; поведение и рассудочную деятельность. Нарушение того или иного звена эндокринной системы может значительно изменить нормальное течение всех этих процессов, приводя к глубокой патологии, часто не совместимой с жизнью.

Изучением ЭС, гормонов и их эффектов занимается эндокринология. Поскольку гормоны закономерно вовлекают в реализацию своих эффектов ряд негормональных информонов, то и они являют-

ся предметом современной эндокринологии. В связи с этим имеются веские основания рассматривать современную эндокринологию как фундаментальную науку о гуморально действующих информонах и общих принципах гуморальной координации функции клеток и целого организма. По-видимому, можно считать правомочным обозначение науки как «нейроиммуноэндокринология», или «информонология». Однако следует помнить, что главные объекты науки — эндокринные железы, истинные гормоны и их системные эффекты.

Исключительная роль ЭС в координации основных процессов жизнедеятельности обуславливает задачи и значение эндокринологии как важнейшей биологической науки. Однако расстройства эндокринных функций занимают значительное место в патологии человека. В связи с этим эндокринология — одна из отраслей клинической медицины. Клиническая эндокринология разрабатывает не только проблемы первичной патологии желез внутренней секреции — диабет, тиреотоксикоз, аддисонова болезнь, гипофизарные заболевания и др., но и вопросы патогенеза, а также гормонального лечения множества неэндокринных болезней — коллагенозов, аллергических заболеваний, некоторых опухолей, атеросклероза, гинекологических и урологических заболеваний, дистрофий, шока, ожогов и т.д. Эндокринология создает теоретические основы для широкого применения контрацептивных (противозачаточных) препаратов. Предупреждение беременности — важнейшая социальная проблема современности.

Эндокринология играет значительную роль в теории и практике различных отраслей животноводства — скотоводстве, кролиководстве, пушном звероводстве, птицеводстве и рыбоводстве.

Таким образом, эндокринология — фундаментальная биологическая наука, имеющая огромное практическое значение и ряд самостоятельных научно-прикладных ответвлений.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ ГОРМОНЫ

Эндокринная система представлена в организме большинства позвоночных следующими эндокринными железами (рис. 3).

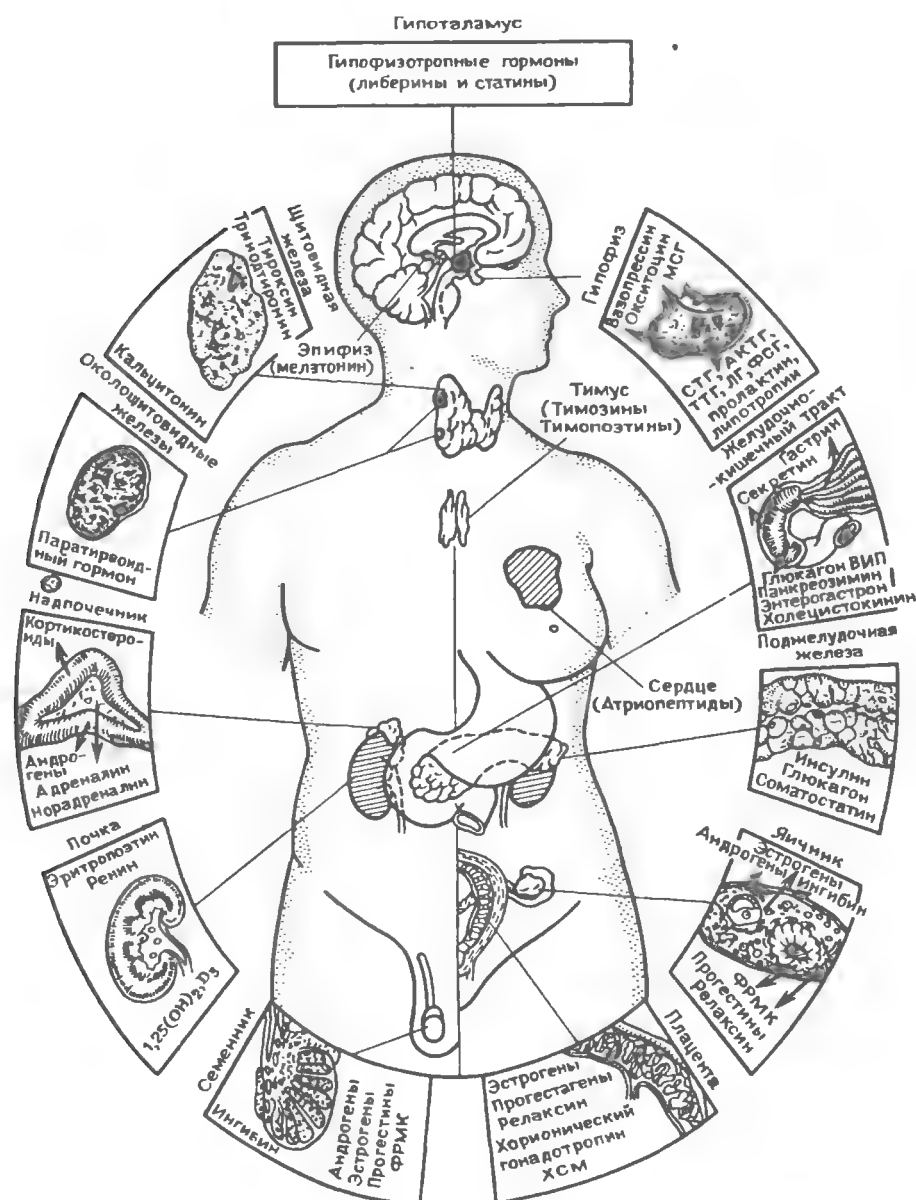


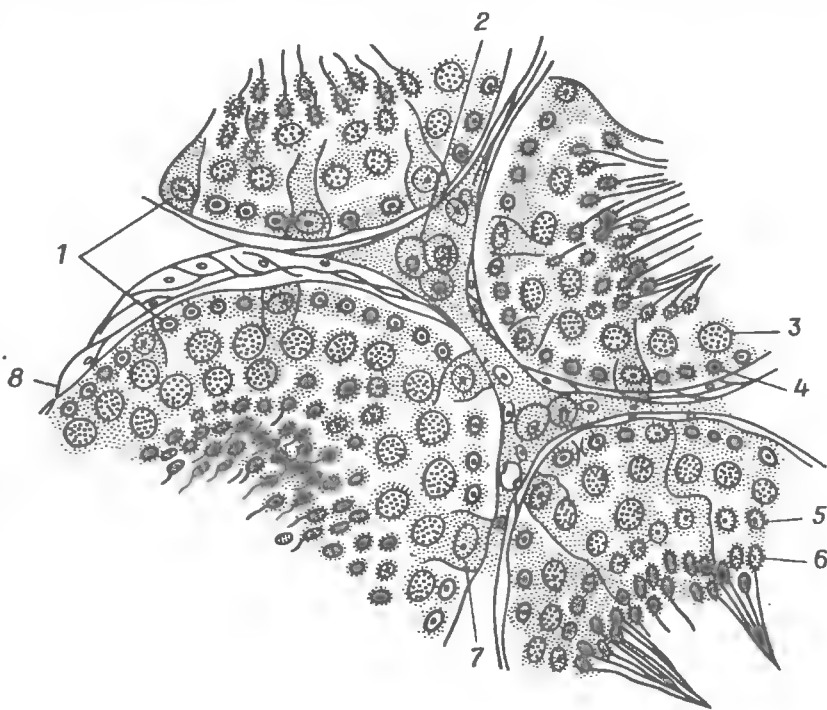
Рис. 3. Главные эндокринные железы и секретируемые ими гормоны позвоночных (по Гроллману, 1969, с изменениями)

Половые железы (гонады) — у млекопитающих парные органы смешанной секреции, образующие наряду с половыми клетками (внешняя секреция) половые гормоны (внутренняя секреция).

Семенники, или тестикулы (testes, orchis, didimis) — мужские гонады, расположенные у половозрелых млекопитающих вне брюшной полости, в мошонке, и имеющие дольчатое строение (рис. 4). В дольках находятся семенные канальцы, в которых осуществляется сперматогенез. Гормонпродуцирующими клетками семенников являются интерстициальные клетки Лейдига, расположенные между семенными канальцами. В них образуется главный мужской половой гормон (андроген) — тестостерон, регулирующий репродуктивные функции в организме самца, а также неактивные соединения андрогенного ряда — андростендион, дегидроэпиандростерон и небольшое количество женских половых гормонов — эстрогенов и прогестинов. В других гормонпродуцирующих клетках — клетках Сертоли — синтезируются ингибин (фолликулостатин), ингибирующий сперматогенез, а у эмбрионов — фактор регрессии мюллеровых каналов (ФРМК).

Рис. 4. Поперечный разрез семенника:

- 1 — семенной каналец,
- 2 — интерстициальные клетки Лейдига, 3 — сперматоцит I порядка,
- 4 — сперматогоний, 5 — сперматоцит II порядка, 6 — сперматозоид, 7 — клетка Сертоли,
- 8 — клетка оболочки семенника



Яичники (ovaria, oöphoron) — женские гонады, расположенные внутри брюшной полости, у млекопитающих — на уровне входа в малый таз (рис. 5). У птиц имеется только один левый яичник, правый — рудиментарен. Внутрисекреторная часть яичника представлена фолликулами, желтыми телами, а также интерстициальной тканью. В фолликулах образуются главные женские половые гормоны — эстрогены (эстрадиол, эстрон), обуславливающие формирование вторичных женских половых признаков, и ингибин, регулирующий фолликулогенез. В желтых телах синтезируются гормоны бере-

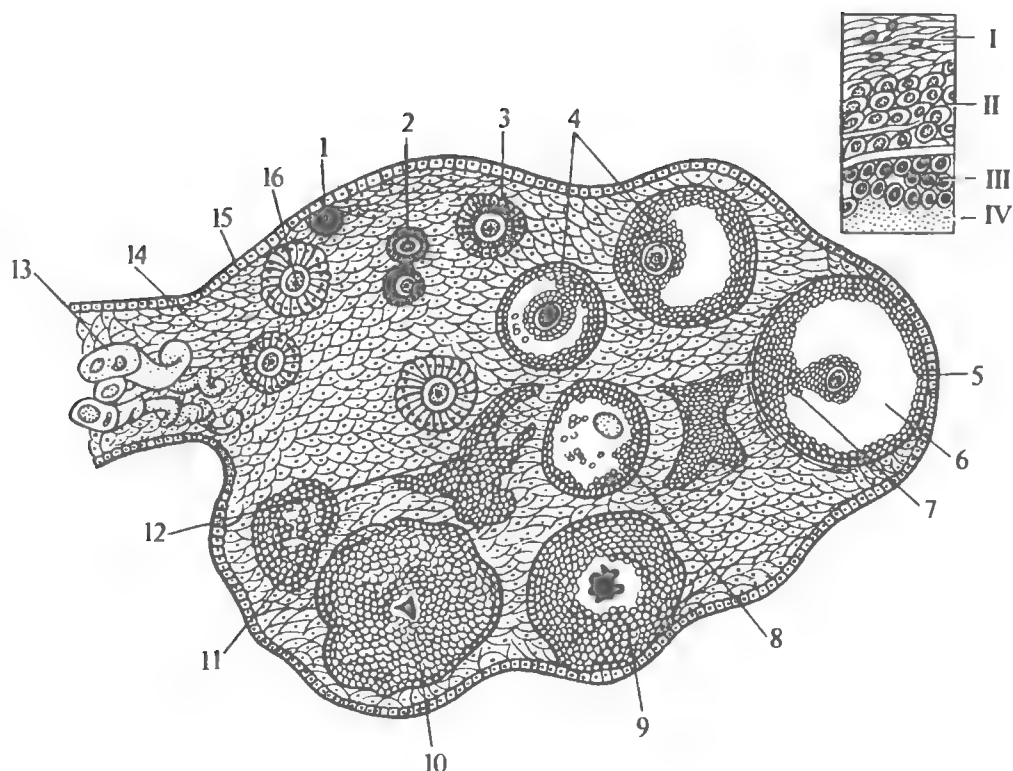


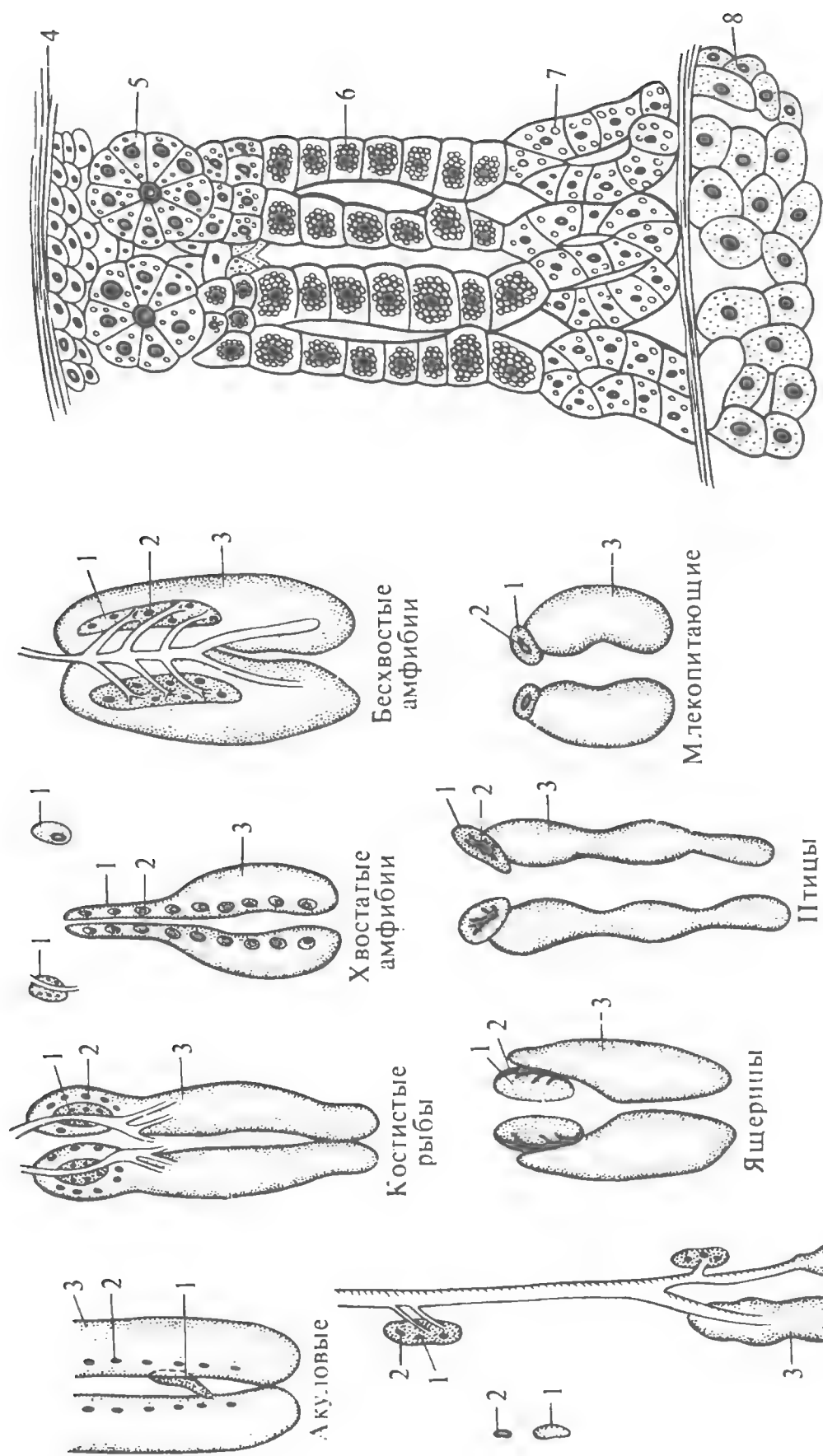
Рис. 5. Структура яичника млекопитающих:

I — наружная оболочка фолликула, *II* — внутренняя оболочка фолликула, *III* — гранулезная ткань, *IV* — фолликулярная жидкость; *1* — формирующийся примордиальный фолликул, *2* — примордиальный фолликул, *3* — растущий фолликул, *4* — везикулярные фолликулы, *5* — зрелый фолликул (граафов пузырек), *6* — полость фолликула, *7* — яйценосная ножка, *8* — атретический фолликул, *9* — свежее желтое тело, *10* — зрелое желтое тело, *11* — инволюирующее желтое тело, *12* — интерстициальная ткань, *13* — кровеносный сосуд, *14* — строма, *15* — зародышевый эпителий, *16* — яйцеклетка

менности прогестины (гестагены) и гормон родов релаксин, стромальных клетках — тестостерон и ФРМК, тормозящий у эмбрионов фолликулогенез.

Надпочечники (*glandulae suprarenales*) — парный орган, расположенный у высших позвоночных вблизи верхнего полюса почки, включает две самостоятельные эндокринные железы: кору и мозговой слой. У хрящевых рыб эти две ткани морфологически разобщены.

Кора надпочечников, *адреналовая кора*, или *интерреналовая ткань* (*substantia corticalis*) — у большинства позвоночных наружный слой органа, состоящий из трех зон: поверхностной — клубочковой (*zona glomerulosa*), средней — пучковой (*zona fasciculata*) и внутренней — сетчатой (*zona reticularis*) (рис. 6). Кора надпочечников секретирует кортикостероиды: альдостерон, образующийся в клубочковой зоне, кортизол — в пучковой зоне и отчасти в сетчатой, кортикостерон — в пучковой и отчасти клубочковой зоне. Первый из них — регулятор обмена Na^+ , K^+ , а также экскреции H^+ ; два



Б

А

Рис. 6. Топография и структура тканей надпочечников. А — схема расположения надпочечников и их слоев у разных видов позвоночных; Б — зоны коры надпочечников у млекопитающих:

1 — интерренальная ткань (у большинства позвоночных адrenaльная кора), 2 — хромаффинная ткань (у большинства позвоночных мозговой слой), 3 — почка, 4 — наружная капсула, 5 — клубочковая зона, 6 — пучковая зона, 7 — сетчатая зона, 8 — мозговой слой

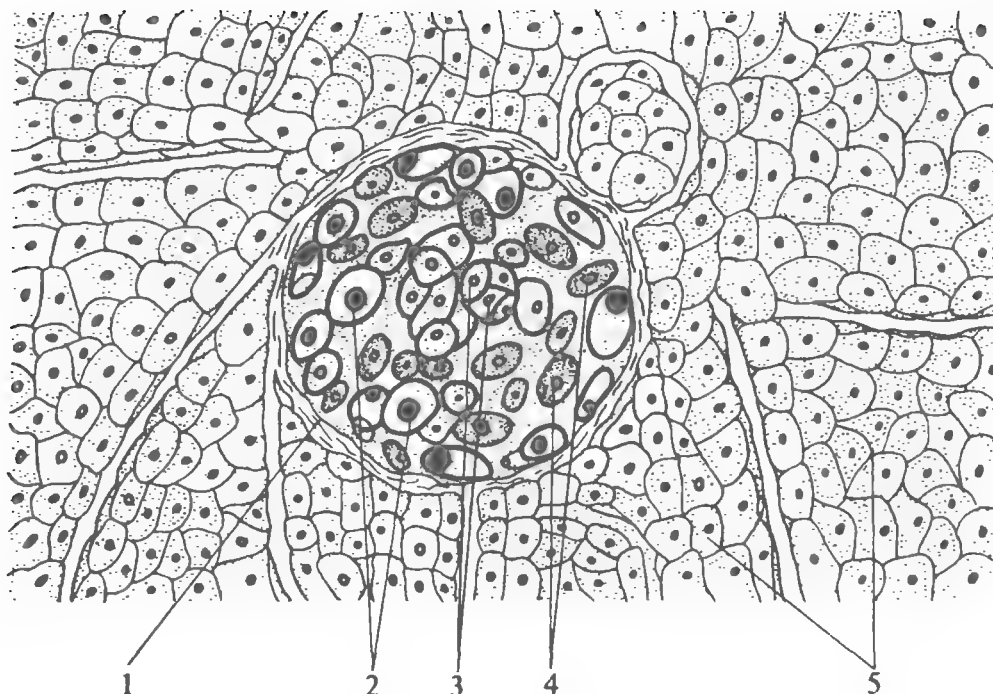


Рис. 7. Микроструктура поджелудочной железы:

1 — островок Лангерганса, 2 — α -клетки, 3 — Δ -клетки, 4 — β -клетки, 5 — ацинозная ткань

других — регуляторы обмена углеводов и белков, принимающие участие в интеграции процессов неспецифической адаптации организма. В сетчатой зоне коры надпочечников образуются также некоторые соединения андрогенного ряда (андростендион, 11-оксиандростендион¹, адреностерон, дегидроэпиандростерон и его сульфат). Эти соединения сами по себе биологически неактивны, но способны превращаться на периферии в активные формы мужских половых гормонов (андрогенов). У некоторых видов млекопитающих в этой же зоне коры могут образовываться и эстрогены.

Ткань адреналовой коры может быть расположена и вне надпочечников, в виде небольших островков, локализованных в околопочечной жировой клетчатке, на поверхности брюшины и т. д. Такая ткань называется эктопированной.

Мозговой слой надпочечников (*substantia medularis*) — внутренняя часть органа, состоящая из хромоаффинной ткани. В ней образуются катехоламины (адреналин, норадреналин), относящиеся к группе гормоноидов. Катехоламины играют важную роль в контроле углеводного и жирового обменов, регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, функции гладкой мускулатуры, свертывании крови, мобилизации «острых» адаптивных реакций организма. Про-

¹ По современной номенклатуре следует писать «гидрокси-», но поскольку в эндокринологической и медицинской литературе принят термин «окси-», здесь мы будем придерживаться этого названия.

дуцирующая катехоламины хромоаффинная ткань нйроэктодермального происхождения имеется также и в области некоторых симпатических ганглиев и параганглиев.

Поджелудочная железа (pancreas) — непарный орган смешанной секреции, расположенный в брюшной полости слева, под желудком (рис. 7). Ее экзокринная часть представлена ацинозной (зимогенной) тканью, эндокринная часть — островками Лангерганса, сложным внутрисекреторным аппаратом, состоящим из овальных скоплений клеток разного типа. В α -клетках образуется гормон глюкагон — регулятор углеводного и жирового обмена (он образуется также в желудочно-кишечном тракте), в β -клетках — инсулин — регулятор углеводного, белкового и жирового метаболизма. В дефинитивных (D) клетках, по-видимому, синтезируются три гормона — соматостатин, панкреагастрин и секретин. Соматостатин — гормон, контролирующей секрецию глюкагона, инсулина, а также ряда других гормонов. Панкреагастрин — регулятор кислой секреции желудочных желез. Аналогичный гормон (гастрин) секретируется в желудке. Секретин — стимулятор поджелудочной экзокринной секреции, образуется и в верхних отделах тонкого кишечника. У птиц обнаружен также особый панкреатический пептид (APP), сочетающий свойства гастрина и соматостатина.

Щитовидная железа (glandula thyroidea) — непарный орган у млекопитающих, расположенный в средней области шеи, под гортанью, и имеющий форму щита или подковы (рис. 8). Морфофунк-

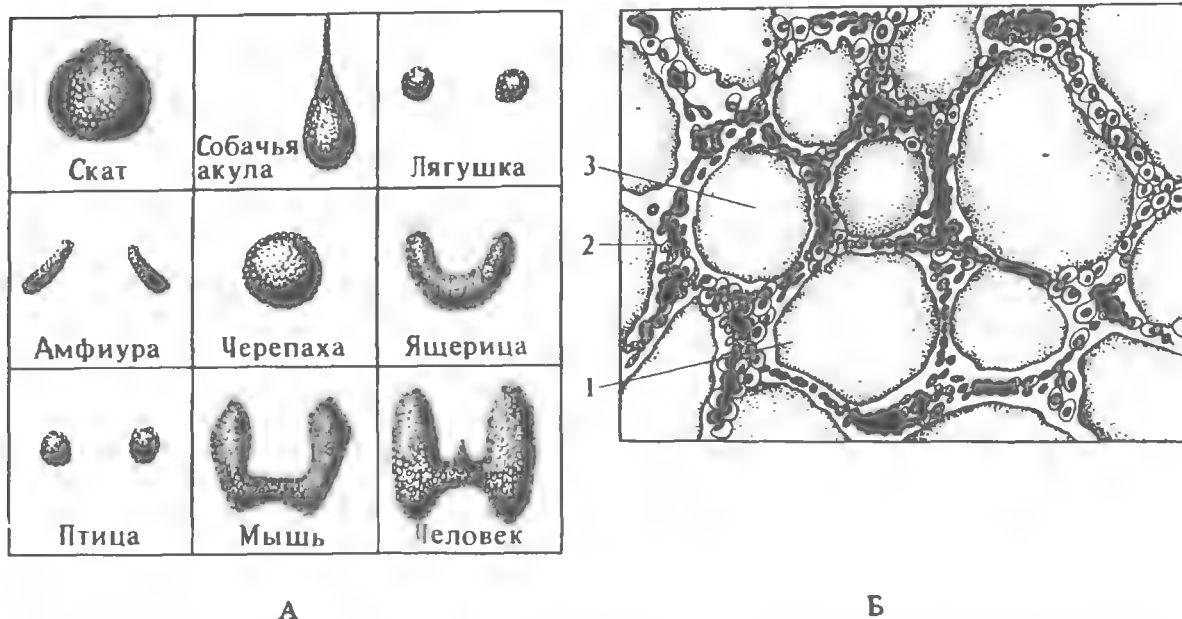


Рис. 8. Структура щитовидной железы. А — макроструктура щитовидной железы различных позвоночных; Б — микроструктура фолликулов щитовидной железы (в состоянии гипофункции):

1 — фолликул, 2 — фолликулярный эпителий, 3 — полость фолликула, заполненная коллоидом

циональные единицы железы — фолликулы. В главных, фолликулярных, клетках железы образуются два гормона: тироксин и трийодтиронин, играющие важную роль в регуляции процессов энергообмена, синтеза белка, дифференцировке тканей, развитии и росте организма. В особых клетках железы (С-клетках, или парафолликулярных клетках), которые у ряда видов животных расположены отдельно от щитовидной железы (ультимобранхиальные тельца), образуется еще один гормон, регулирующий обмен кальция и фосфора, — кальцитонин.

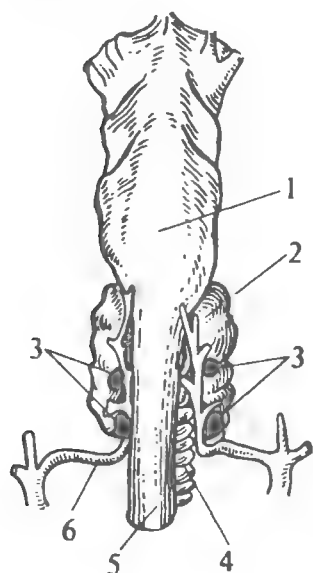
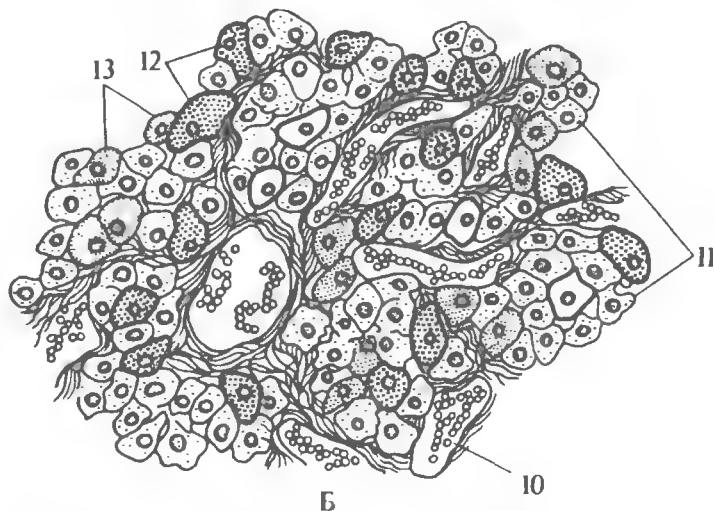
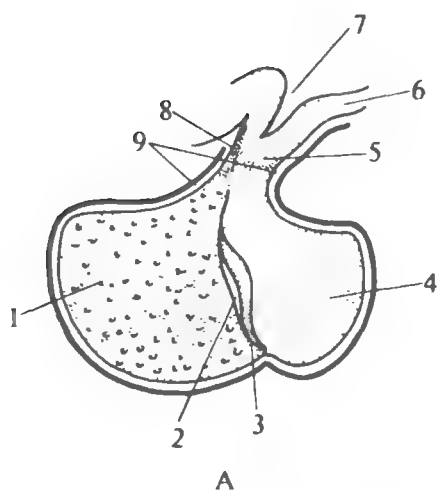


Рис. 9. Расположение паратиреоидных желез у человека:

1 — глотка, 2 — щитовидная железа, 3 — паратиреоидные железы. 4 — трахея, 5 — пищевод, 6 — нижняя щитовидная артерия

Рис. 10. Структурные элементы гипофиза. А — основные анатомические части; Б — гистоструктура передней доли:

1 — передняя доля, 2 — гипофизарная щель, 3 — средняя доля, 4 — задняя доля, 5 — срединное возвышение, 6 — гипоталамус, 7 — третий мозговой желудочек, 8 — туберальная часть передней доли, 9 — капсула, 10 — кровеносные сосуды, 11 — хромофобные клетки, 12 — эозинофильные клетки, 13 — базофильные клетки



Околощитовидные железы (*glandulae parathyroideae*) — небольшие железистые образования в количестве двух или четырех, расположенные на поверхности или в толще щитовидной железы (рис. 9). Они вырабатывают паратгормон (паратирин) — регулятор кальциевого и фосфорного обменов, образующийся в главных полигональных клетках железы.

Тимус, вилочковая, или зобная, железа (glandula thymus) — непарный лимфоидно-железистый орган, расположенный у млекопитающих загрудинно, в верхнем отделе переднего средостения, значительно инволютирующий к моменту полового созревания. Наряду с тем, что тимус — продуцент Т-клеток лимфоидного ряда, ответственных за клеточный иммунитет и регуляцию серологического иммунитета, он является также эндокринной железой, в которой образуются гормоны тимозины и тимопозтины — химические стимуляторы иммунных и ростовых процессов. Эндокринная функция тимуса изучена неполно.

Гипофиз, нижний мозговой придаток, или питуитарная железа (hypophysis cerebri, glandula pituitaris) — сложный эндокринный орган, расположенный в основании черепа в турецком седле основной кости и анатомически связанный ножкой с дном третьего мозгового желудочка промежуточного мозга. Он состоит из трех долей: передней, средней и задней (рис. 10). Передняя и средняя доли объединяются под названием аденогипофиза, а задняя доля называется нейрогипофизом. К нейрогипофизу относят также срединное возвышение (медиальная эминенция), расположенное на границе между аденогипофизом и гипоталамусом промежуточного мозга¹.

Передняя доля (pars anterior) — полиморфная эндокринная железа, состоящая из функционально и структурно различных базофильных, эозинофильных и хромофобных клеток. Большая часть гормонов переднего гипофиза выполняет роль специфических регуляторов других (периферических) эндокринных желез. Это так называемые «тропные» гормоны гипофиза: аденокортикотропный гормон (АКТГ), или кортикотропин, образуется в базофильных клетках (кортикотрофах), это главный стимулятор коры надпочечников; лютеинизирующий гормон (ЛГ), или лютропин, или гормон, стимулирующий интерстициальные клетки гонад (ГСИК), — гонадотропин, продуцируемый особыми базофильными клетками (гонадотрофами), и главный регулятор биосинтеза половых гормонов в мужских и женских гонадах, а также стимулятор роста и созревания фолликулов, овуляции и образования и функционирования желтого тела в яичниках; фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), или фоллитропин, образуемый базофильными гонадотрофами и сенсibiliзирующий фолликулы и клетки Лейдига к действию ЛГ, а также стимулирующий сперматогенез; тиреотропный гормон (ТТГ), или тиреотропин, образуемый особыми базофильными тиреотрофными

¹ Здесь приведена одна из существующих классификаций анатомических отделов гипофиза, по-видимому, наиболее простая.

клетками, — главный регулятор биосинтеза и секреции гормонов щитовидной железы.

В последние годы накопились данные, позволяющие отнести к группе тропных гормонов гормон роста, или соматотропин (СТГ), синтезируемый специальными ацидофильными соматотрофными клетками (малые эозинофилы). СТГ — важнейший стимулятор линейного роста организма и синтеза белка в клетках (анаболические процессы), а также образования глюкозы и распада жиров, он осуществляет по крайней мере часть своих эффектов опосредованно, через усиление секреции печенью и, возможно, другими органами соматомединов. Некоторые эффекты СТГ опосредуются тимусом.

Помимо тропных гормонов в передней доле гипофиза образуются и гормоны, выполняющие самостоятельную функцию, аналогичную функциям гормонов других желез. К таким гормонам относятся: пролактин, или лактогенный гормон, или по несколько устаревшей номенклатуре лютеотропный гормон (ЛТГ), образуемый лактогенными ацидофильными клетками (лактотрофами) и регулирующий лактацию у млекопитающих, дифференцировку различных тканей, ростовые и обменные процессы, инстинкты выживания потомства у представителей различных классов позвоночных; липотропины (β и γ) — регуляторы жирового обмена и прогормоны факторов, регулирующих процессы, протекающие в головном мозге.

Хромофобные клетки передней доли гипофиза представляют собой резервные, камбиальные элементы, дифференцирующиеся в специализированные базофилы или ацидофилы. Отметим, что ацидофильные сомато- и лактотрофы развиваются из общих клеток — предшественников и могут быть в онтогенезе связаны взаимными переходами. Кроме того, АКТГ и липотропины образуются в одних и тех же базофильных клетках, которые локализуются не только в передней, но и в средней доле гипофиза.

Средняя доля (pars intermedia) — железа, продуцирующая в основном меланоцитстимулирующие гормоны (МСГ), или интермедины α , β и γ . МСГ регулируют пигментный обмен в покровных тканях и, по-видимому, формирование памяти. Гормоны образуются в специальных клетках средней доли.

Задняя доля (pars posterior) — эндокринный орган, аккумулирующий и секретирующий гормоны, синтезируемые в крупноклеточных ядрах переднего гипоталамуса и переходящие по аксонам в заднюю долю гипофиза. К нейрогипофизарным гормонам у млекопитающих относятся: вазопрессин, или антидиуретический гормон (АДГ), регулирующий водный обмен и тонус артериол, а также

выполняющий медиаторную функцию в некоторых синапсах гипоталамических нейронов; окситоцин, или оцитоцин, — гормон, регулирующий родовой акт и секрецию молока грудными железами. У представителей других классов позвоночных задней долей гипофиза секретируются другие гормоны, незначительно отличающиеся по химической структуре и биологическим свойствам от вазопрессина и окситоцина (вазотоцин, мезотоцин, глумитоцин, изотоцин, валитоцин, аспаротоцин). Функционирование всех отделов гипофиза тесно связано с гипоталамусом. Это положение распространяется не только на заднюю долю — «приемник» и депо гормонов гипоталамуса, но и на передний и средний отделы гипофиза, работа которых контролируется гипофизотропными гормонами гипоталамуса — рилизинг-факторами (РФ, от англ. to release — освобождать).

Гипоталамус (hypothalamus) — подбугровая область промежуточного мозга, являющаяся одновременно нервным образованием и эндокринным органом. В определенных, гипофизотропных, районах гипоталамуса осуществляется трансформация нервных импульсов в эндокринный процесс. Крупноклеточные ядра переднего гипоталамуса образуют вазопрессин, окситоцин или их гомологи — обычные гормоны с ярко выраженными периферическими эффектами. В области мелкоклеточных ядер медиобазального и отчасти заднего гипоталамуса образуются рилизинг-факторы — ведущие регуляторы всех известных функций передней и средней долей гипофиза. Одни из этих факторов играют роль гипофизотропных стимуляторов (либерины), другие — ингибиторов (статины).

РФ обладают не только гипофизотропной, но и нейротропной активностью. Они образуются как в гипоталамусе, так и в других отделах мозга, выполняя там функцию нейромедиаторов или/и нейромодуляторов. РФ могут продуцироваться и железистыми органами, например поджелудочной железой, или панкреасом.

В настоящее время обнаружены: кортиколиберин, или кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ или АКТГ-РФ); люлиберин, или люфоллиберин, или рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона, обладающий свойством стимулировать секрецию как ЛГ, так и ФСГ (ЛГ/ФСГ-РФ); предполагаемый фоллиберин, или рилизинг-фактор фолликулостимулирующего гормона (ФСГ-РФ); тиролиберин, или тиреотропин-рилизинг-фактор (ТРФ), способный также усиливать секрецию пролактина; соматолиберин, или соматотропин-рилизинг-фактор (СТГ-РФ, или СРФ); соматостатин, или соматотропин-ингибирующий фактор (СИФ); пролактостатин, или пролактин-ингибирующий фактор (ПИФ) — гетерогенный фактор, включающий по крайней мере 4 соединения: дофамин, соматостатин, лей-

и метэнкефалины; меланолиберин, или рилизинг-фактор меланоцитстимулирующего гормона (МСГ-РФ, или МРФ); меланостатин, или ингибирующий фактор меланоцитстимулирующего гормона (МИФ).

Таким образом, гипоталамус — место непосредственного взаимодействия нервной и эндокринной систем и верховный орган гормональной регуляции ряда эндокринных функций. Это позволило называть его «эндокринным мозгом». Гипоталамус и гипофиз образуют единый структурно-функциональный комплекс.

Эпифиз, или верхний мозговой придаток, или шишковидная железа (*epiphysis cerebri, glandula pinealis*), — эндокринный орган, расположенный между передними буграми четверохолмия над третьим мозговым желудочком. В эпифизе образуется гормон мелатонин, регулирующий пигментный обмен организма и оказывающий антигонадотропное действие. Не исключено, что в эпифизе могут также синтезироваться и накапливаться и другие гормональные соединения. Функция этой железы изучена недостаточно.

Почки и печень содержат в своем составе клеточные элементы, которые могут быть отнесены к эндокринным железам. Так, эти органы участвуют в образовании ангиотензинов I, II и III — гормонов, регулирующих тонус сосудов и секрецию альдостерона надпочечниками. В печени образуется крупномолекулярный белок — предшественник этих гормонов — ангиотензиноген, в почках же, в так называемом юктагломерулярном аппарате (железистые вздутия на приводящих артериях почечных клубочков), синтезируется протеолитический фермент ренин, который, секретируясь в кровь, отщепляет от ангиотензиногена гормон ангиотензин I. Печень и почки участвуют также в активации витамина D₃ (холекальциферола). В результате нескольких этапов гидроксилирования в почках образуется 1,25-диокси-витамин D₃ — гормон, регулирующий обмен Са и Р. Печень является источником гормональных ретиноидов — производных витамина А₁, регулирующих процессы роста и дифференцировки ряда тканей.

В сердце, особенно в предсердиях, образуются атриопептидные гормоны — атриальный натрийуретический фактор (АНФ) и кардиодиллатин. Эти гормоны — важные регуляторы водно-солевого обмена и артериального давления.

В желудочно-кишечном (гастро-интестинальном) тракте также находятся эндокринные клетки, секретирующие гормоны (энтеринная система). В желудке образуется гастрин, стимулирующий кислую желудочную секрецию, в верхних отделах тонкого кишечника — глюкагон, а также секретин и панкреозимин (холецистокинин), стимулирующие соответственно секрецию сока поджелудоч-

ной железы и желчеотделение; энтерогастрон (гастроингибирующий пептид, или ГИП), тормозящий желудочную секрецию; вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), оказывающий различное действие на процессы пищеварения, межуточного обмена, на тонус сосудов; он найден также в высоких концентрациях в клетках мозга (некоторых клонах нейронов и глиальных клеток); энтероглюкагоны — глюкагоноподобные вещества и др. Некоторые авторы относят гормоны желудочно-кишечного тракта к гистогормонам. Следует отметить, что энтериноциты — клетки нервного происхождения.

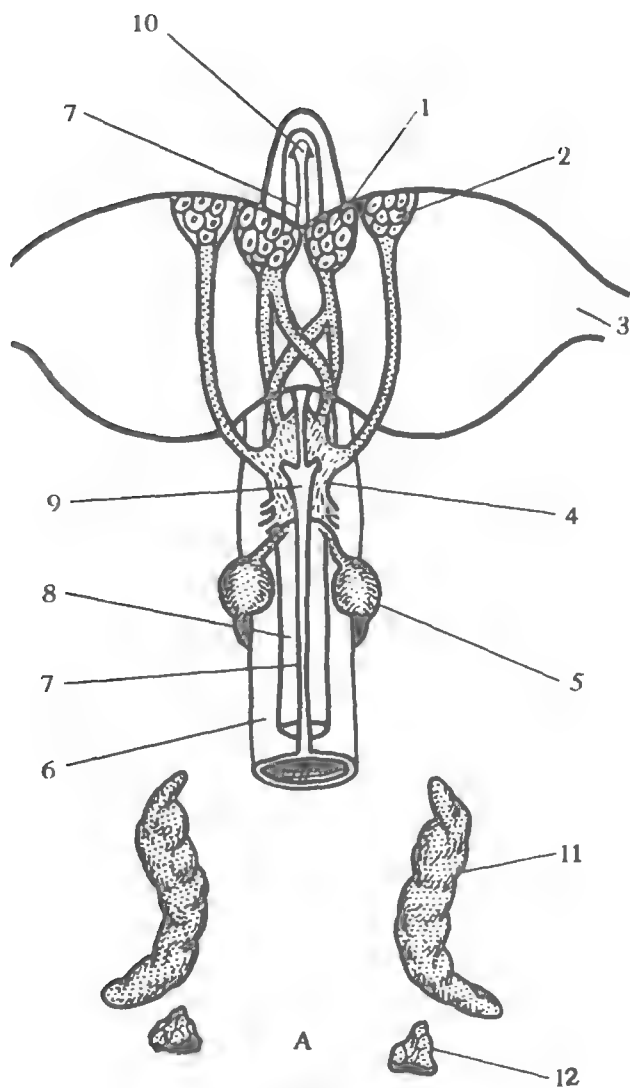
Наряду с названными эндокринными железами, выявленными у позвоночных почти всех классов, следует упомянуть особую эндокринную железу беременности у млекопитающих — плаценту (placenta), продуцирующую в больших количествах нескольких гормонов, связанных с половой функцией и способствующих развитию беременности. К гормонам плаценты относятся прогестины, эстрогены, релаксин, хорионический гонадотропин (ХГТ) — гормон, близкий по структуре и свойствам к ЛГ гипофиза, хорионический соматомаммотропин (ХСМ), или лактосоматотропин, — гормон, сочетающий свойства пролактина и соматотропина, и АКТГ.

У рыб существуют две особые эндокринные железы: урофиз — железа, расположенная у хвостового отдела позвоночника — гомолог нейрогипофиза высших позвоночных, вырабатывающая гормоны уротенины, контролирующие осморегуляцию и кровяное давление; тельца Станниуса — многочисленные мелкие образования (от 2 до 50 у разных видов), расположенные в брюшной полости около почек и ведающие кальциевым обменом и осморегуляцией (гормон гипокальцин).

Таким образом, у позвоночных животных выявлено более десяти желез внутренней секреции, секретирующих около 50 гормонов. Они и формируют эндокринную систему.

Рассмотрение функционально-структурных элементов эндокринной системы позвоночных животных позволяет выявить два основных типа составляющих ее тканей. Первый тип представлен *нейросекреторной системой*, включающей: 1) группы особых нейронов (нейросекреторные клетки) гипоталамуса, а также урофиза, секретирующие гормоноподобные факторы в кровь; 2) скопления аксонов нейросекреторных клеток, вступающих в контакты с капиллярной сетью кровеносных сосудов нейрогипофиза, в которые секретируются нейрогормоны (области таких нервно-сосудистых контактов называют нейрохемальными органами).

Второй тип эндокринных органов представляют специализированные *эпителиальные железы*, составляющие подавляющее большинство желез внутренней секреции позвоночных. Одни железы



имеют нейроэктодермальное происхождение (гипофиз, мозговое вещество надпочечников, эпифиз, энтериоциты, С-клетки щитовидной железы), другие — мезодермальное (гонады, кора надпочечников), третьи — энтодермальное (щитовидная и окощитовидная железы, панкреас).

У наиболее высокоорганизованных беспозвоночных животных — головоногих моллюсков, ракообразных и насекомых — также имеется хорошо развитая эндокринная система, контролирующая такие важнейшие процессы онтогенеза, как рост, линька, метаморфоз, половое размножение, адаптация.

Наиболее полно изучена эндокринная система насекомых. Как показано на рис. 11,

Рис. 11. Эндокринная система разных насекомых (А) и поперечный срез кольцевой железы двукрылых (Б):

1 — медиальные нейросекреторные клетки, 2 — латеральные нейросекреторные клетки, 3 — мозг, 4 — кардиальное тело, 5 — прилежащее тело, 6 — передний отдел пищеварительного тракта, 7 — возвратный нерв, 8 — дорсальная аорта, 9 — гипocereбральный ганглий, 10 — фронтальный ганглий, 11 — торакальная (проторакальная) железа, 12 — гонады, 13 — торакальная железа, 14 — аорта

эндокринный аппарат личинок насекомых включает: 1) несколько типов нейросекреторных клеток головного мозга, а также некоторых других отделов центральной нервной системы, 2) кардиальные тела (*corpora cardiaca*), расположенные в основании головы, сзади мозга, под дорсальной аортой и связанные с нейросекреторными клетками мозгового ганглия двумя парами нервов, 3) парные прилежащие тела

(*corpore allata*), локализованные чаще всего несколько каудальнее кардиальных тел и ассоциированные с последними специальными нервными стволами, 4) парные торакальные (проторакальные) железы или их аналоги, расположенные, как правило, в переднегрудной части тела.

После последней личиночной линьки первые три железы у взрослого насекомого сохраняются, хотя и подвергаются функциональной перестройке. Проторакальные железы инволюируют. У личинок мух и некоторых других двукрылых кардиальные тела, прилежащие тела и проторакальные железы спаяны в единый эндокринный комплекс — кольцевую железу, или кольцо Вейсмана (рис. 11).

Нейросекреторные клетки мозга и других ганглиев синтезируют, по-видимому, ряд гормонов, выполняющих самостоятельную функцию и функцию регуляторов деятельности периферических желез. Нейрогормоны могут непосредственно участвовать в регуляции гаметогенеза, углеводного и липидного обменов, осморегуляции. С другой стороны, нейрогормоны мозга способны оказывать регуляторное влияние на эндокринную функцию проторакальных желез, образуя *проторакотропный гормон* (ПТТГ), а также на эндокринные функции прилежащих тел.

Кардиальные тела, аналогично срединному возвышению и задней доле гипофиза, выполняют роль нейрохемальных органов. Прилежащие тела, проторакальные железы и гонады являются эпителиальными периферическими железами. Прилежащие тела у личинок насекомых — стимуляторы роста и ингибиторы линьки и метаморфоза. У взрослых насекомых эти железы, как правило, регулируют различные стадии развития гамет. Все упомянутые регуляторные эффекты осуществляются одним или несколькими специфическими гормонами — неотенинами (ювенильными гормонами). Проторакальные железы секретируют главные стимуляторы линьки и метаморфоза у личинок, особые гормоны — экдизоны.

Эндокринный аппарат ракообразных представлен иными железами, но имеет тот же общий тип организации.

Из сказанного следует, что общий план строения и функционирования эндокринной системы таких беспозвоночных, как насекомые, имеет существенное сходство с эндокринной системой позвоночных. И хотя эволюция этой системы у беспозвоночных и позвоночных животных шла различными путями, включая в свою сферу разные клеточные и химические структуры организма, она привела в конечном счете к принципиально общему итогу. Вероятнее всего, эволюционное развитие эндокринной системы животных складывалось из четырех основных этапов: 1) функционально-структурное оформ-

ление нейросекреторных клеток; 2) концентрирование их в определенных участках головного мозга и некоторых других ганглиев; 3) обособление нейрохемальных органов; 4) формирование ряда специфических эпителиальных железистых структур, зависящих в той или иной степени от нейрогормонов (Хайнем, Хилл, 1977; Варрингтон, 1987).

Однотипные эндокринные железы встречаются внутри каждой крупной таксономической группы высокоорганизованных беспозвоночных и внутри всей группы позвоночных. Вместе с тем у представителей разных видов животных каждой крупной таксономической группы эндокринный аппарат может иметь много типов морфологических вариаций и неодинаковую топографию. В качестве примеров структурно-топографического разнообразия желез внутренней секреции у позвоночных можно привести сравнительно-биологические данные по строению и расположению компонентов надпочечников и ткани щитовидной железы (см. рис. 6, 8).

Следует указать, что особые гормоны выявлены и у растений. К ним относятся: цитокинины (зеатин, кинетин), ауксины — ростовые факторы (индолилуксусная, индолилмасляная, нафтилуксусная кислоты), гиббереллины, абсцизовая кислота. Все эти микромолекулярные гормоны оказывают дистантные эффекты, передаваемые по ксилеме. Растительные гормоны — отдельная ветвь эндокринологии (Кулаева, 1985).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ

В основе каждой эндокринной функции (кортикостероидной, тиреоидной, гонадальной, соматотропной и т. д.) лежит образование специфических гормонов в соответствующей железе. Однако биосинтез и секреция гормонов отнюдь не исчерпывают содержание понятия «эндокринная функция».

Эндокринная функция — динамическая, сложноорганизованная система, состоящая из ряда взаимосвязанных сбалансированных между собой компонентов (подсистем) (рис. 12). Физиологическая структура любой эндокринной функции включает: 1) синтез и секрецию гормонов (или прогормонов) в железе; 2) процессы специфической регуляции и саморегуляции функций железы; 3) специфический транспорт секретируемых гормонов в крови; 4) специфические ферменты метаболизма гормонов на периферии, а также их экскрецию; 5) специфическое взаимодействие гормонов с реагирующими тканями. Совокупность этих компонентов составляет соответствующую

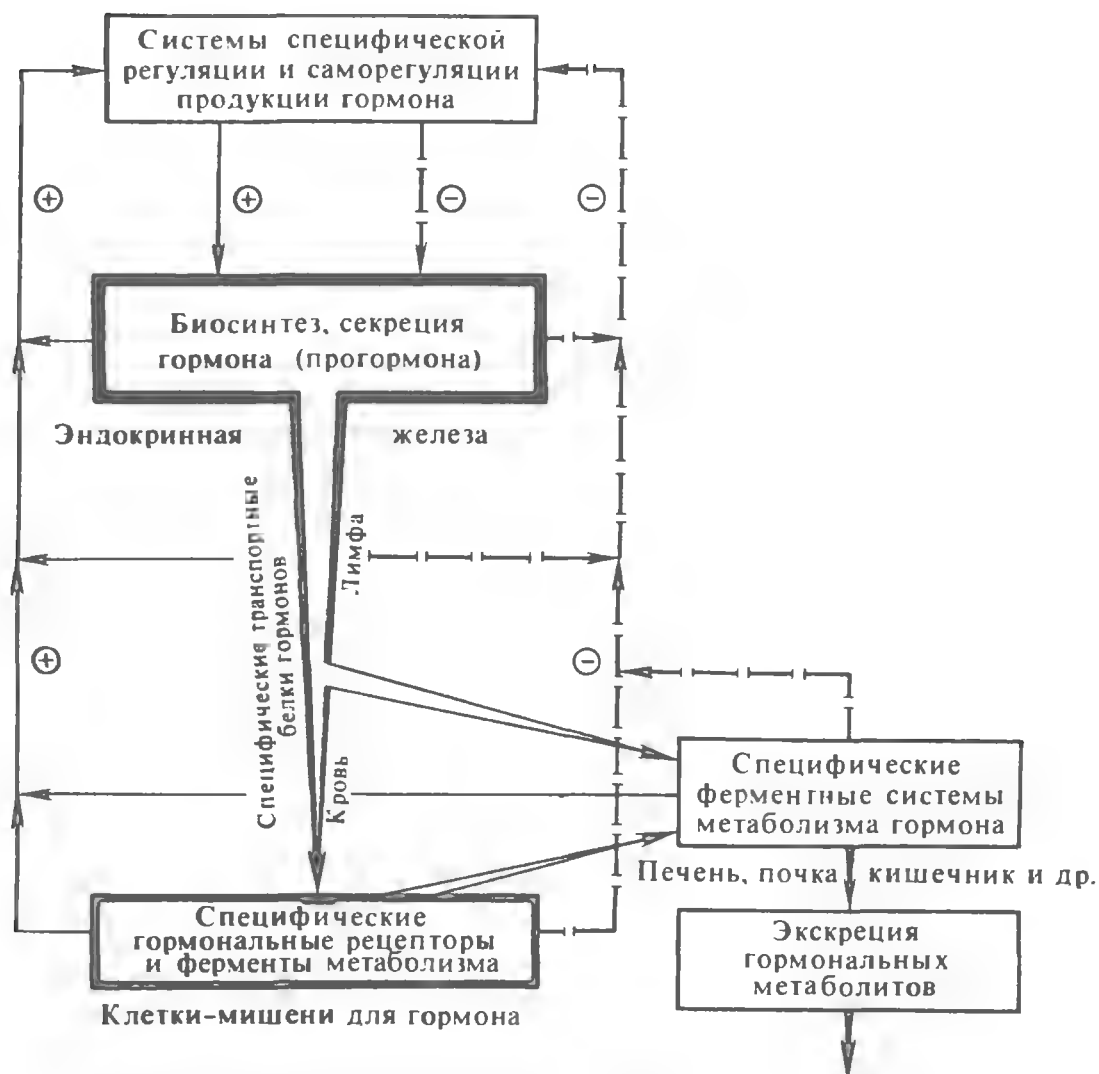


Рис. 12. Физиологическая организация эндокринной функции: стрелками показаны прямые и обратные связи в системе

щую эндокринную функцию, обеспечивающую дискриминируемое возникновение, передачу, прием, усиление, реализацию и затухание специфического гормонального сигнала — биодинамику и биокинетику гормонов.

При этом биосинтез и рецепция гормонов — центральные звенья каждой функциональной системы, определяющие ее качественное своеобразие, специфику генерируемого гормонального сигнала и его приема в реагирующих клетках. Все звенья эндокринных функций регулируются. Изменения, возникающие в любом звене этой функциональной системы, изменяют работу системы в целом (Меньшиков, 1970). Взаимосвязь между различными эндокринными функциями может осуществляться на уровне любого из звеньев каждой функции.

1. Центральное звено эндокринной функции — соответствующая эндокринная железа, в которой осуществляется биосинтез (био-

генез) гормона, формируется его специфическая структура и которая секретирует синтезированный гормон в кровь (см. гл. 4).

2. Эндокринные железы, как и всякий регуляторный аппарат, очень чутко реагируют на изменения внешней и внутренней среды организма изменением своего функционального состояния. Спонтанно синтезируя и секретируя в кровь некоторое базальное количество гормонов, железа в ответ на специфические внешние стимулы реагирует усилением своей функции (гиперфункция, гиперсекреция гормона) или ее ослаблением (гипофункция, гипосекреция гормона). Изменения функционального состояния железы осуществляются с помощью специальных для каждой железы механизмов регуляции и саморегуляции. В ряде случаев прямая регуляция функций железы осуществляется системой гипоталамус — гипофиз. Например, биосинтез кортикостероидов и их секреция специфически контролируются гормоном гипофиза АКТГ, секреция которого находится под контролем кортиколиберинов гипоталамуса. Аналогичная система регуляции существует и для таких желез, как гонады (люлиберин и фоллиберин — ЛГ и ФСГ — половые гормоны), щитовидная железа (ТРФ — ТТГ — тиреоидные гормоны).

В других случаях прямая специфическая стимуляция железы осуществляется также с помощью гормонов, но экстрагипофизарно. Так, биосинтез и секреция альдостерона надпочечниками специфически стимулируются ангиотензинами, а секреция инсулина поджелудочной железой — глюкагоном. При этом специфическая регуляция функций железы может осуществляться не обязательно с помощью гормонов. Во многих случаях регуляторными стимулами для эндокринных функций могут быть различные негормональные метаболиты — нейромедиаторы, глюкоза, аминокислоты, ионы (см. гл. 5).

М.М. Завадовский (1935, 1941) установил, что наряду с факторами прямой регуляции функций желез внутренней секреции важную роль играют механизмы их саморегуляции. Регуляторный стимул, модулируя функцию соответствующей железы, контролирует содержание секретируемых ею гормонов в крови, изменение которого в свою очередь оказывает регуляторное влияние на интенсивность посылаемого стимула. Таким образом осуществляются механизмы обратных связей. В одних случаях они бывают положительными, способствуя самоактивации функциональной системы, в других — отрицательными, обуславливая нормализацию ее состояния.

3. Гормоны, поступая в кровь, транспортируются ею к органам и тканям. При этом лишь небольшая часть гормона циркулирует в свободной форме в виде водного раствора. Преобладающая же часть его находится в крови в форме обратимых комплексов с белками

плазмы и форменными элементами. В этих комплексах составляющие компоненты сцеплены нековалентными связями. Особое значение имеют транспортные белки плазмы, специфически связывающие те или иные гормоны. К специфически связывающим транспортным белкам относятся, например, транскортин, избирательно связывающий кортикостероиды и прогестины, тироксинсвязывающий глобулин, образующий комплексы с тиреоидными гормонами, и т. д. (см. гл. 6). Вступая в комплекс с этими белками, гормоны аккумулируются в кровяном русле и временно выключаются из сферы биологического действия и метаболических превращений. По-видимому, образование комплексов гормонов со специфическими белками плазмы — механизм буферирования сдвигов концентрации гормонов и их резервирования в кровяном русле.

4. Гормоны, не связанные с транспортными белками крови, имеют доступ к клеткам и тканям. В тканях параллельно протекают два процесса: реализация гормонального эффекта и метаболическая инактивация (катаболизм) гормонов. Метаболическая инактивация, протекающая наиболее интенсивно в печени, тонком кишечнике и почках, имеет важное значение в поддержании гормонального гомеостаза. Если скорость секреции гормона в значительной мере определяет приток его к тканям, то скорость катаболизма и последующей экскреции обуславливает отток его из организма. Таким образом, с одной стороны, гормональный катаболизм, осуществляемый специальными для каждой группы гормонов ферментными системами периферических тканей, является важным механизмом регуляции активности гормонов в организме, с другой — специфические катаболические процессы, непосредственно влияя на концентрацию активного гормона в крови, через механизмы обратной связи контролируют скорость его секреции железой (см. гл. 7).

Метаболические превращения гормонов на периферии способны в некоторых случаях не только инактивировать гормон, но и активировать его.

5. Конечный биологический смысл сложной динамики гормона — его специфическое взаимодействие с реагирующими тканями, приводящее к реализации специфического регуляторного эффекта. В связи с этим данный процесс — также важнейший компонент физиологической структуры эндокринной функции, ее клеточного представительства. Конечно, бессмысленно включать целиком периферические органы и ткани, реагирующие на гормоны, в состав эндокринной системы. Вместе с тем в клетках гормончувствительных тканей, или тканей-мишеней, есть специальный аппарат узнавания определенных гормонов. Этот аппарат, состоящий из особых клеточных белков и способный обеспечивать избирательный прием гормо-

нального сигнала, его преобразование и инициацию специфического гормонального эффекта в клетке, получил название гормональных циторесцепторов (см. гл. 8). В органах-мишенях существуют отдельные, специфические циторесцепторы кортикостероидов, половых и тиреоидных гормонов, инсулина, глюкагона, АКТГ и т. д. Эти рецепторы гормонов и являются, очевидно, тканевым компонентом каждой эндокринной функции — кортикостероидной, гонадальной, тиреоидной, инсулиновой, глюкагоновой и т. д. От концентрации и функционально-структурной организации рецепторов будут так или иначе зависеть возможность, степень и, в определенной мере, особенности реакции тканей на данный гормон.

Таким образом, каждая эндокринная функция представляет собой многокомпонентную динамическую систему взаимосвязанных процессов, определяющих на разных уровнях как специфику и силу гормонального сигнала, так и чувствительность клеток и тканей к данному гормону.

Анализ компонентов различных эндокринных функций, механизмов их физиологической организации и составляет одну из главных задач современной теоретической эндокринологии (см. раздел II).

Другим важнейшим аспектом современной эндокринологии является исследование взаимодействия различных эндокринных функций в регуляции процессов жизнедеятельности организма. Разработка этой задачи представляет собой сложную проблему, поскольку взаимодействие эндокринных функций осуществляется на различных уровнях, зависит от множеств внешних и внутренних условий и носит динамический характер (см. раздел III).

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ И ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

Можно сформулировать ряд общих основополагающих принципов (закономерностей) деятельности ЭС и гормональных эффектов.

1. Каждый гормон обладает способностью дозозависимо оказывать специфические для него множественные эффекты в клетке и в организме (принцип специфической плеiotропности гормональных эффектов).

2. Каждая частная и фундаментальная функции организма специфически зависимы от определенной группы (ансамбля) гормонов (принцип мультигормональной координации процессов жизнедеятельности).

3. Гормональные эффекты по их биологической сущности могут быть программирующими, необратимо и стабильно изменяющи-

ми фенотип и/или функциональную активность клеток, и регуляторными, обратимо и транзиторно изменяющими клеточные функции (принцип детерминирующего и контролирующего действия гормонов). Оба типа эффектов имеют либо стимулирующую, либо ингибирующую направленность.

4. Гормональные эффекты в зависимости от дозы и ритма секреции гормона, а также реактивности реагирующих структур могут изменять свою направленность с позитивной на негативную и наоборот (принцип обратимой направленности гормонального эффекта).

5. Возможность и характер избирательного физиологического действия любого гормона на клетки определяются в равной мере как качеством и количеством самого гормонального сигнала, генерируемого эндокринной железой, так и наличием рецепторного аппарата реагирующих клеток, специфически взаимодействующего с данным гормоном (гормон-рецепторный принцип эффекта).

6. Каждый гормон, обладая способностью специфически и множественно влиять на разные реактивные структуры организма с помощью принципиально общих, однотипных механизмов, реализует свои эффекты в зависимости от морфологических и функциональных особенностей каждой из реагирующих тканей (принцип тканеспецифичности гормонального эффекта).

7. Эффективность действия любого гормона на реагирующие структуры — его сила и временные параметры (биодинамика и биокинетика) — существенно зависят от системной организации каждой многокомпонентной эндокринной функции, с одной стороны, и системной организации мультигормональных ансамблей, координирующих деятельность этих структур, — с другой (принцип системности гормональных эффектов).

8. Все звенья каждой эндокринной функции и ЭС в целом, как и всех управляющих систем, изменяют уровень своей активности в зависимости от потребностей организма под действием разнообразных механизмов их регуляции и саморегуляции (принцип регулируемости деятельности ЭС).

Приведенные основные принципы представляют собой фундамент, на котором зиждутся все аспекты анализа физиологии и патологии ЭС.

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ГОРМОНОВ И ЕЕ СВЯЗЬ С БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Гормоны представляют собой биоорганические соединения различной химической природы, обладающие особой структурой, которая и обуславливает их высокоспецифическую биологическую активность как системных регуляторов физиологических процессов. Структура гормонов может реализоваться, видимо, благодаря комплементарному соответствию химического строения гормона строению связывающего центра гормонального рецептора в реагирующей клетке и способности образовавшегося гормон-рецепторного комплекса включать специфическое действие гормонального соединения на клетку. Анализ химической структуры и свойств гормонов позволяет, с одной стороны, понять механизмы реализации их биологических эффектов, пути биосинтеза, транспорта и периферического метаболизма, с другой — создает рациональную основу для разработки методов их аналитического определения в биологическом материале, а также направленного искусственного синтеза самих гормонов, их активных аналогов и антигормонов.

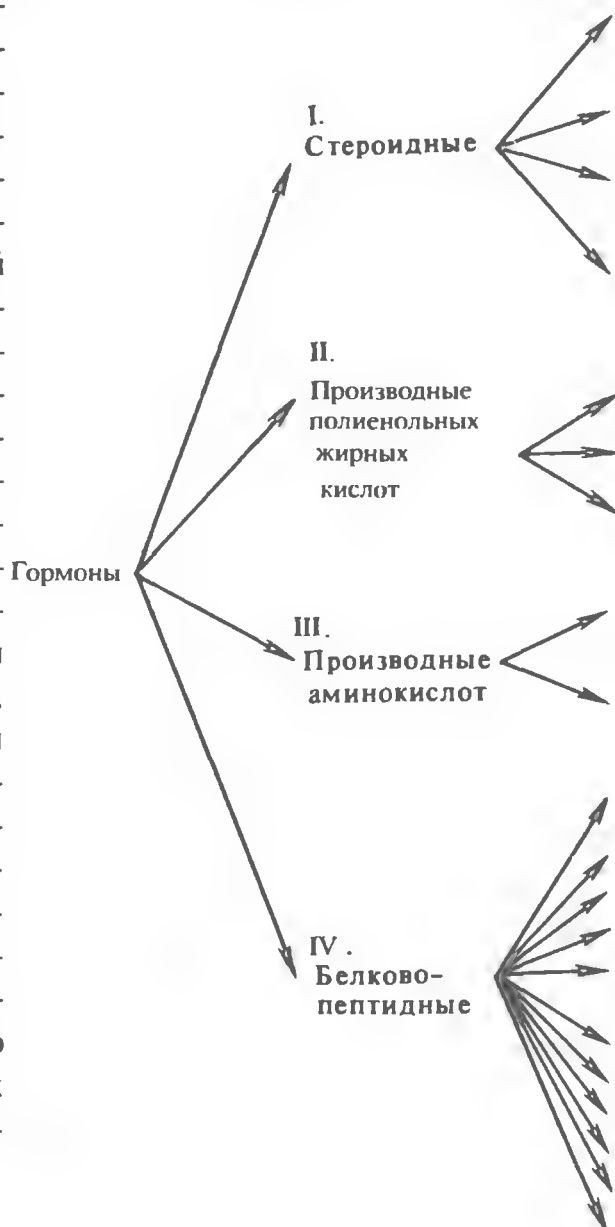
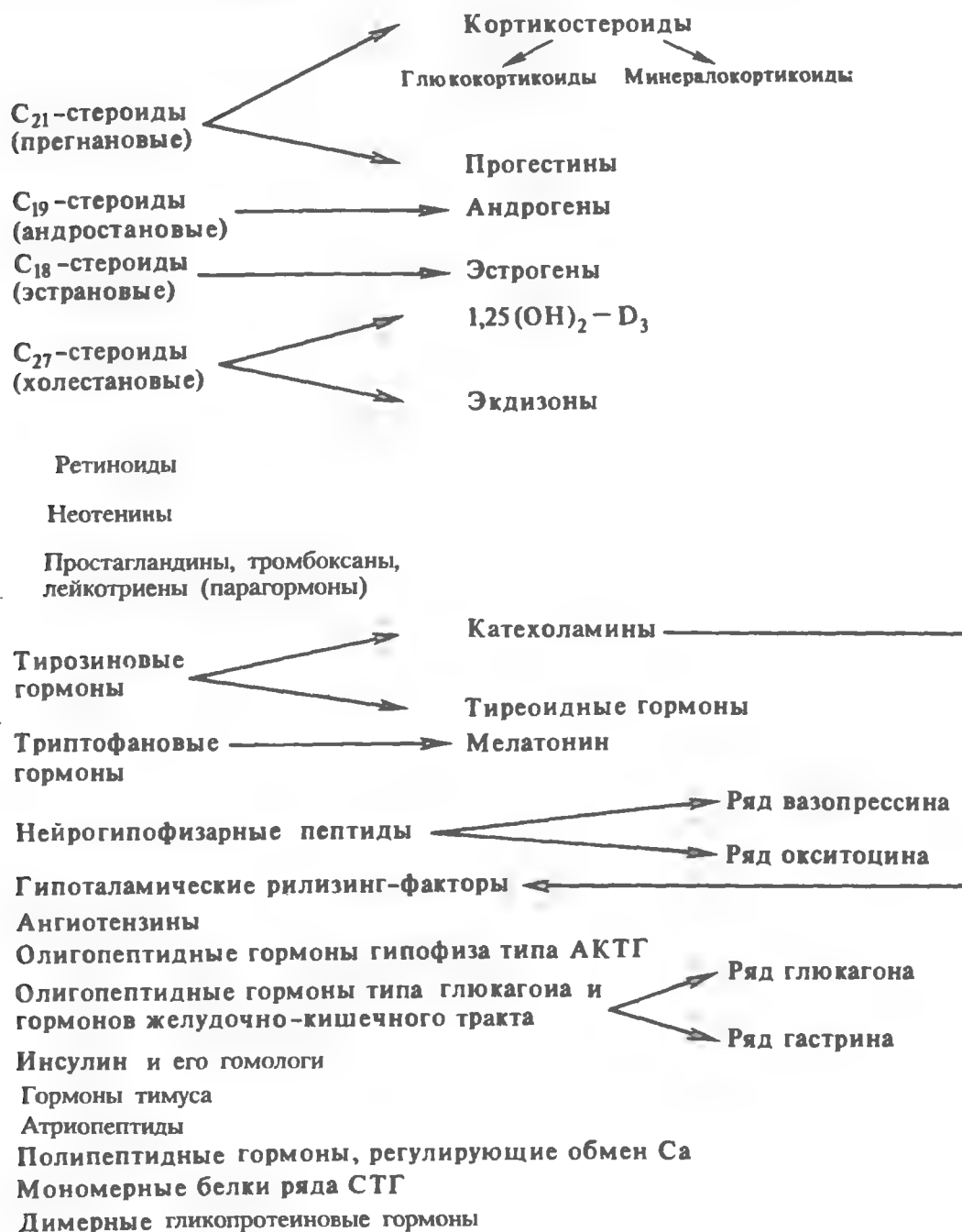


Рис. 13. Классификация гормонов по их химической природе

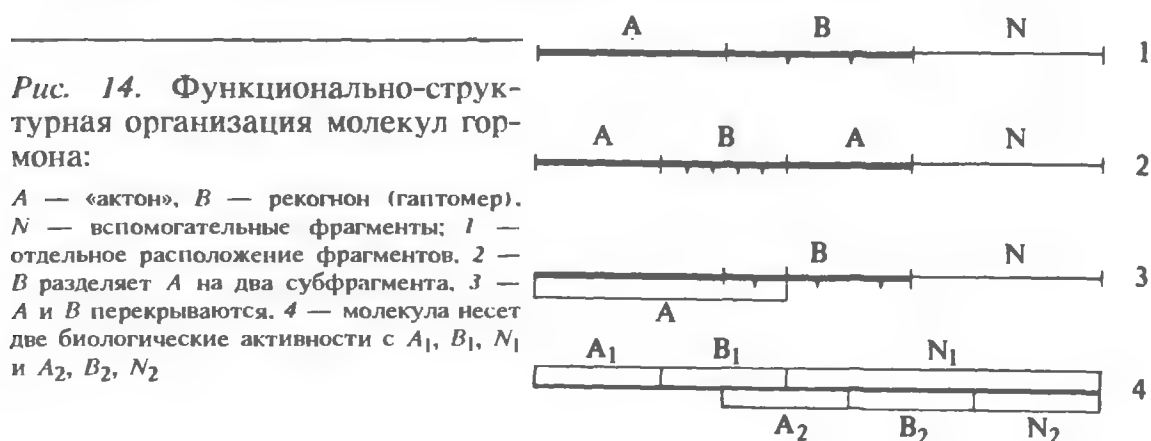
К настоящему времени удалось расшифровать структуру всех известных гормонов, а также осуществить синтез их молекул. До недавнего времени для синтеза гормона использовали химические и микробиологические методы. В последнем случае для этой цели на некоторых стадиях использовали ферменты микроорганизмов. В последние годы появились реальные возможности для молекулярно-биологического синтеза гормональных соединений с использованием методов генной инженерии.

На основе химического строения известные гормоны позвоночных подразделяют на три основных класса: 1) стероиды; 2) производные полиеновых жирных кислот; 3) производные аминокислот; 4) белково-пептидные соединения.



Как видно из рис. 13, каждый из этих классов подразделяют на семейства, а последние — на группы. Объединение гормонов в классы, семейства и группы основано на различной степени общности их химической структуры, а следовательно, и на общности путей эволюционного развития, близости физико-химических и биологических свойств, а также путей биосинтеза и катаболизма. Следует заметить, что у беспозвоночных наряду с упомянутыми классами гормонов имеются гормоны, являющиеся производными пуринов и т.д.

Изучение строения молекул различных гормонов и их синтетических аналогов показывает, что в их структуре, как и в структуре других биологически активных соединений, с той или иной степенью определенности можно выявить отдельные фрагменты, имеющие разное функциональное значение. По Хехтеру и Брауну (1971), Чипенсу (1972) наиболее отчетливо они выявляются в молекулах ряда достаточно крупных (но не слишком) пептидных гормонов. Так, в гормональных молекулах в идеальном случае можно выделить: адресные фрагменты (гаптомеры, или рекогноны), обеспечивающие поиск мест специфического действия, но сами не производящие биологических эффектов; актоны (эффектомеры, эргомеры) — фрагменты, непосредственно обеспечивающие включение гормональных эффектов в реагирующих клетках, но специфически плохо связываемые рецепторами; вспомогательные (дополнительные) фрагменты, которые не оказывают прямого влияния на реализацию данного гормонального эффекта, но изменяют стабильность гормона, регулируя его активность и обуславливая иммунологические свойства, а также иную гормональную активность (рис. 14).



Каждый из этих функциональных участков не обязательно сконцентрирован в одном месте молекулы гормона: компоненты функционального фрагмента бывают пространственно разобщены, а различные по функциям фрагменты могут перекрывать друг друга.

Отличительная черта адресных локусов — способность в физиологических концентрациях конкурировать с цельной молекулой гормона за связывание определенными рецепторами и неспособность в

любых концентрациях воспроизводить гормональный эффект. Вместе с тем в физиологических концентрациях актоны практически не конкурируют с цельной молекулой гормона за связывание реагирующей клеткой, но могут в сверхфизиологических концентрациях вызывать специфические гормональные эффекты. Таким образом, гаптомеры можно рассматривать как специальные векторные усилители гормонального сигнала, заложенного в актоне. Однако в большинстве известных случаев наличие актона в гормональной молекуле в свою очередь усиливает связывание гаптомера с клеточными рецепторами. В результате оказывается, что биологическая активность молекулы гормона находится чаще всего в прямой зависимости от интенсивности гормон-рецепторного связывания, которая обусловлена взаимовлияниями адресных и актонных локусов, а также взаимодействием их с некоторыми вспомогательными факторами.

Если молекула гормона потенциально несет несколько различных форм биологической активности, то в ее составе может содержаться несколько актонов, адресных и вспомогательных фрагментов (рис. 14, 4). Важно подчеркнуть, что активность каждого типа взаимосвязанных функциональных фрагментов зависит не столько от его первичной структуры, сколько от его конформации. Именно строго определенная трехмерная стерическая структура взаимодействующих функциональных фрагментов молекулы гормона в конце концов определяет силу и эффективность связывания гормонов с рецепторами. Химической модификацией структуры молекулы гормона можно добиться такой ситуации, когда производные гормона способны связываться в той или иной степени рецепторами, теряя при этом актонные свойства. Такие модифицированные соединения могут обратимо конкурировать с нативными гормонами за связывание с рецептором, блокируя гормональный эффект. На этом принципе основано действие многих естественных и синтетических *антигормонов (гормональных антагонистов)* конкурентного типа.

Структура гормонов позвоночных животных, по крайней мере ее основы, встречается у беспозвоночных, растений и одноклеточных организмов. По-видимому, она возникла 3–5 млрд лет назад, но приобрела гормональные функции лишь в последние 500 млн лет в филогенезе позвоночных. При этом эволюционировала не только структура, но и функции гормональных соединений (Баррингтон, 1987). Химическое строение микромолекулярных гормонов в связи с относительной ее простотой изменилось в значительно меньшей степени, чем белково-пептидных. В эволюции последних наиболее устойчивыми оказываются актонные фрагменты полипептидных молекул, менее консервативными — адресные, а наиболее вариабельными — вспомогательные (Ю.А. Панков, 1988).

В большинстве случаев, за редким исключением, гомологичный гормон высших позвоночных способен воспроизводить физиоло-

гические эффекты у низших позвоночных. Обратная картина встречается значительно реже.

Химическая структура определяет не только характер и место специфического действия гормона, но и длительность его пребывания в организме, а следовательно время действия. Последнее зависит от степени фиксации гормона белками клеток и плазмы крови, скорости его химических превращений.

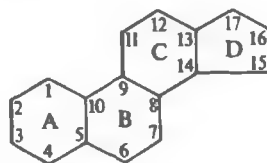
СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

Гормоны этого класса представляют собой полициклические соединения липидной природы, в основе структуры которых лежит циклопентанпергидрофенантеновое (стерановое) ядро, состоящее из конденсированных между собой трех насыщенных шестичленных колец (А, В, С) и одного насыщенного пятичленного (D) кольца.

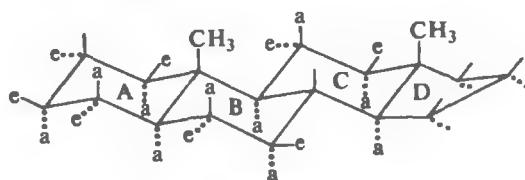
Первичная структура и важнейшие пространственные конфигурации молекул стероидов приведены ниже, где *e* — экваториальные связи, параллельные основной плоскости кольца циклогексана, *a* — аксиальные связи, перпендикулярные основной плоскости кольца циклогексана, с α - (пунктирная линия) и β -ориентациями (сплошная линия). Стерановое ядро обуславливает единство полиморфного по строению и функциям класса стероидных гормонов. Вместе с тем, если стерановый скелет определяет общность гормонов данного класса, то расхождение их свойств определяется сочетанием относительно небольших модификаций в структуре скелета.

Стероидные соединения относительно плохо растворяются в воде и хорошо — в органических растворителях, маслах и белковых растворах. Гормональные стероиды, благодаря их липофильности и высокому сродству к различным белковым растворам, легко проникают через плазматические мембраны и могут свободно секретироваться стероидогенными клетками в кровь, а из крови поступать внутрь реагирующих клеток.

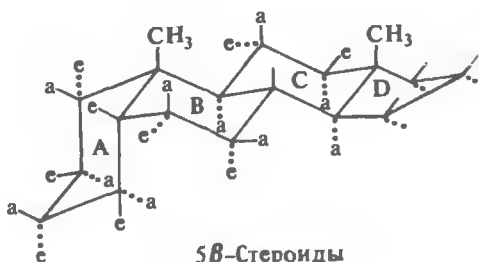
В отличие от многих других циклических соединений, имеющих плоскую (планарную) структуру, стероиды характери-



Циклопентанпергидрофенантен (стеран)



5 α -Стероиды



5 β -Стероиды

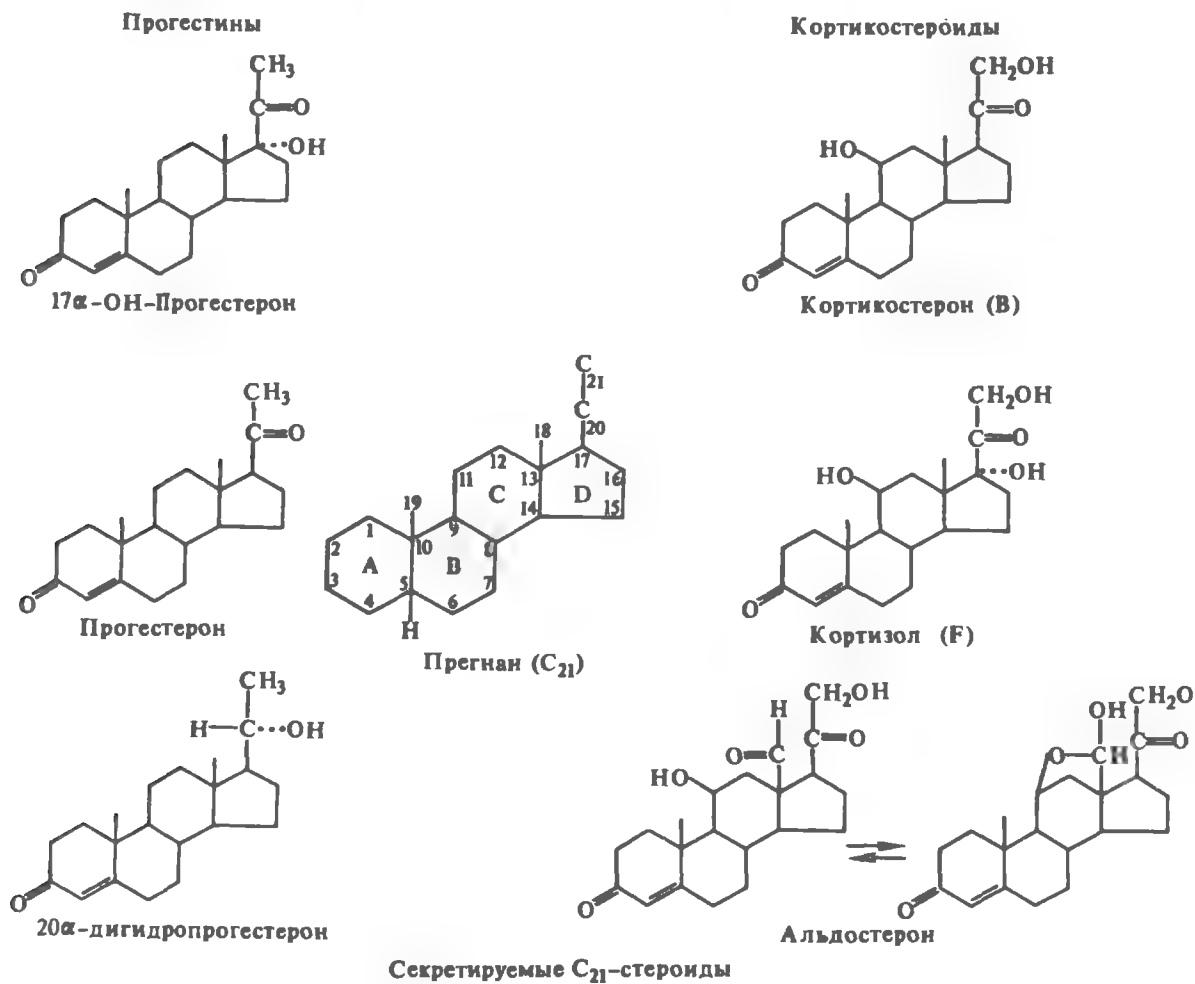
зуются трехмерной пространственной конфигурацией, особенности которой существенно влияют на их биологическую активность.

Геометрическая форма стероидной молекулы достаточно стабильна и определяется конформацией колец (циклогексановые кольца имеют конформацию кресла, а цикlopентановое — полукресла), характером их соединения (В/С- и С/Д-соединения имеют *транс*-конфигурацию, а А/В-соединение — либо *транс*-, либо *цис*-конфигурацию), а также расположением атомов водорода, радикалов и функциональных групп, присоединенных к стеранову ядру (α - или β -ориентация в пространстве). Следует отметить, что стероиды — оптически активные соединения. Все природные гормоны являются производными D-ряда.

В связи с тем, что стероидные гормоны имеют компактную и вместе с тем сложно упакованную структуру, выявление функциональной роли отдельных ее участков чаще всего затруднено.

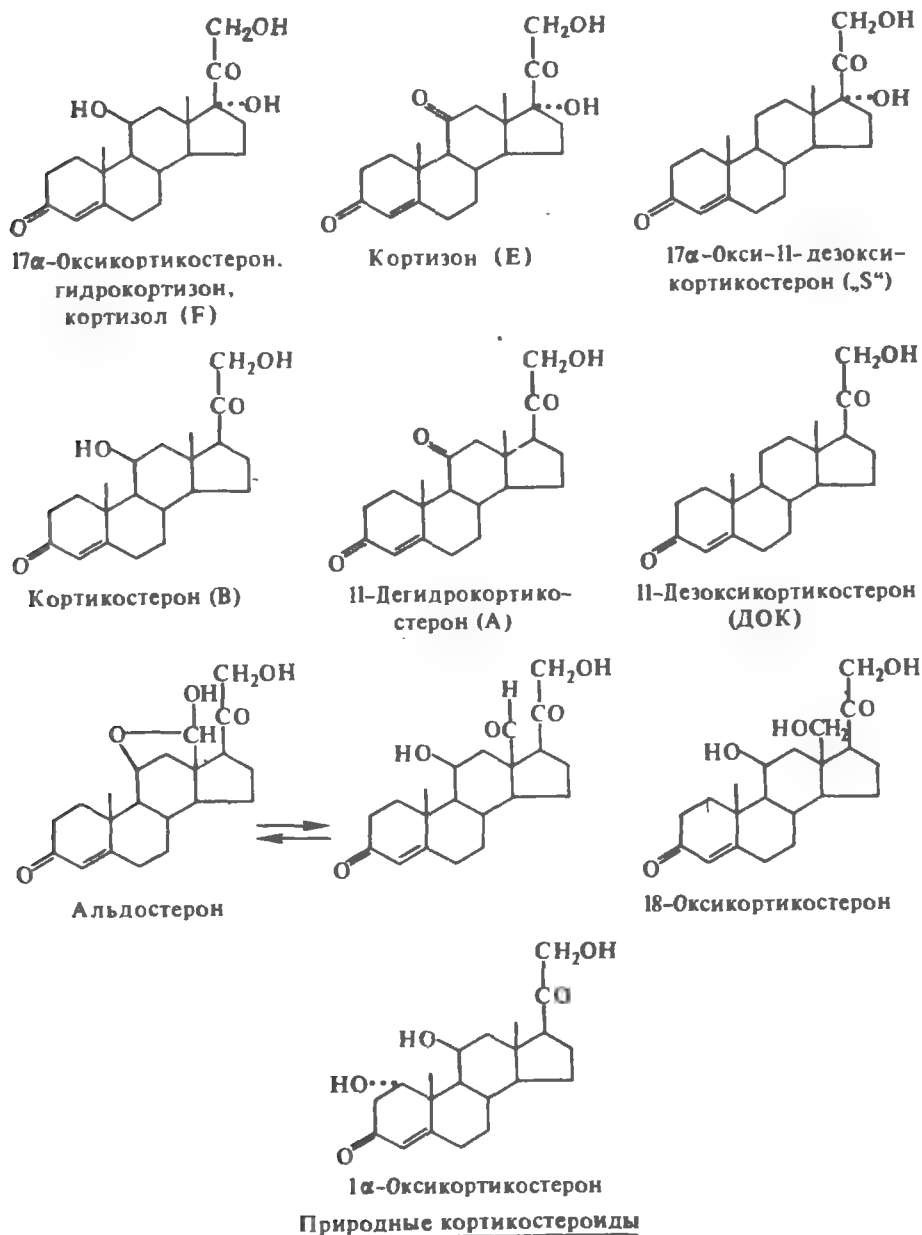
Класс стероидных гормонов включает семейства производных четырех гипотетических стероидов, содержащих различное число углеродных атомов: прегнана (C_{21}), андростана (C_{19}), эстрана (C_{18}) и холестерина (C_{27}).

Прегнановые стероидные гормоны можно рассматривать как производные C_{21} -стероида прегнана:



Это семейство гормонов состоит из двух основных групп: кортикостероидов (гормонов коры надпочечников) и прогестиннов (гормонов яичников и плаценты).

Кортикостероиды — C_{21} -стероиды, характеризующиеся наличием в кольце А одной двойной связи в положении 4–5 (Δ^4 -двойной связи), кетогрупп в 3-м и 20-м положениях; гидроксильной группы в 21β -положении. Для проявления их специфической гормональной активности доминантное значение имеет 17β -оксиацетонная боковая цепь. Значение второй доминанты, видимо, имеет 11-оксигруппа, резко усиливающая свойства всех кортикостероидных гормонов (как глюко-, так и минералокортикоидов):



Кроме того, в молекулах кортикостероидов могут присутствовать гидроксилы в положениях 17α , 1α , 18β и альдегидная группа

в 13-м положении. В 11-й позиции кислородная функция может находиться не только в форме гидроксила, но и в форме кетогруппы. За усиление специфической биологической активности и обеспечение высокой степени сродства гормонов к соответствующим клеточным рецепторам ответственны, помимо 17- β оксиацетоновой и 11-оксигрупп, 13-альдогруппа и, вероятно, строение кольца А.

Структура большей части кортикостероидов была впервые расшифрована исследовательскими группами Кендалла и Рейхштейна (1935–1938). Впоследствии Тэйт (1952) описал структуру альдостерона.

Выше приведены структурные формулы стероидных соединений, выделенных из экстракта коры надпочечников разных видов животных и обладающих специфической кортикостероидной активностью в опытах *in vivo*. По биологической активности эти соединения делят на две группы: глюкокортикоиды и минералокортикоиды.

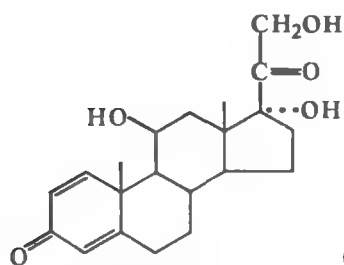
К глюкокортикоидам относятся кортикостерон (соединение В), кортизол (гидрокортизон, 17 α -оксикортикостерон, или соединение F), кортизон (11-дегидрокортизол, 11-дегидро-17 α -оксикортикостерон, или соединение Е), 11-дегидрокортикостерон (соединение А) и 1 α -оксикортикостерон.

Наиболее активные глюкокортикоиды — кортизол и кортикостерон. Некоторые стероиды (кортизон, 11-дегидрокортикостерон) проявляют глюкокортикоидную активность только в опытах *in vivo*, поскольку они превращаются в активные глюкокортикоиды (кортизол или кортикостерон соответственно). Все природные глюкокортикоиды обладают и некоторой минералокортикоидной активностью. Она максимальна для кортикостерона и особенно 1 α -оксикортикостерона.

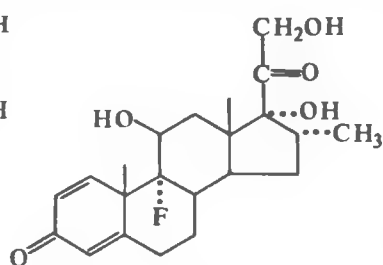
Истинными, т.е. секретируемыми корой надпочечников глюкокортикоидами, являются кортизол, кортикостерон и у некоторых рыб 1 α -оксикортикостерон.

Глюкокортикоиды — мощные регуляторы углеводного и белкового обменов. Они вызывают повышение количества гликогена в печени и концентрации глюкозы в крови; тормозят синтез белка в лимфоидной ткани, мышцах и соединительной ткани (катаболический эффект), но стимулируют образование белка в печени (анаболический эффект), повышают резистентность организма к различным раздражителям (адаптивный эффект), а также в больших дозах оказывают противовоспалительное и десенсибилизирующее действие. Последние эффекты глюкокортикоидов обусловили их широкое применение в клинике для лечения заболеваний, в основе патогенеза которых лежат аллергические процессы и воспаление. С целью усиления биологической активности природных кортикостероидов были

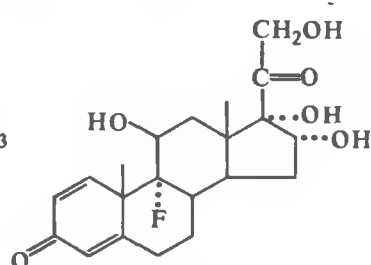
получены их многочисленные синтетические аналоги. Наиболее интересны для клинической практики преднизолон, дексаметазон, триамсинолон, синалар, лаккортен. Все эти стероиды — производные кортизола (гидрокортизона) — отличаются от него прежде всего наличием дополнительной двойной связи в кольце А (Δ^1 -двойной связи). Только введение дополнительной двойной связи (преднизолон) увеличивает специфическую активность глюкокортикоидной молекулы примерно в 4 раза. Введение в структуру гормона (наряду с Δ^1 -двойной связью) атома фтора в 9α -позицию кольца В и 16α -, или 16β -метильного радикала, или 16α -гидроксильной группы еще в большей степени повышает глюкокортикоидную и противовоспалительную активность молекулы стероида. Так, активность дексаметазона больше активности гидрокортизона примерно в 15–25 раз.



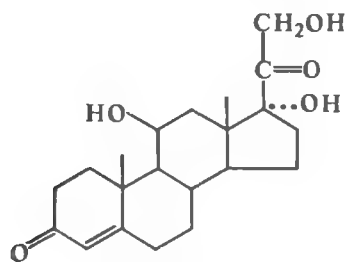
Преднизолон
(Δ^1 -кортизол)



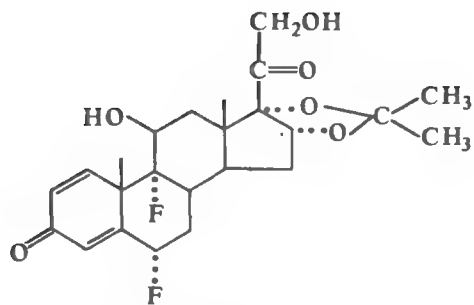
Дексаметазон
(Δ^1 , 9α -фтор- 16α -метил-кортизол)



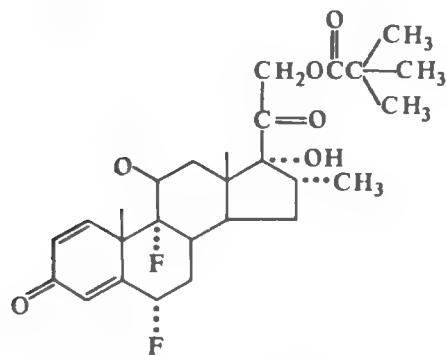
Триамсинолон
(Δ^1 - 9α -фтор- 16α -оксикортизол)



Кортизол



Синалар
(6α , 9α -дифтор- 16α -окси-преднизолон, $16,17$ -ацетонид)



Лаккортен
(6α , 9α -дифтор- 16α -метил-преднизолон-21-пивалат, 6α -фтор-дексаметазон-21-триметилацетат)

Синтетические аналоги кортизола

Еще в большей степени активизирует стероидную молекулу дополнительное введение 6α -фтора. Такая активация распространяется, естественно, не только на периферические эффекты стероидов, но и параллельно на их тормозящее действие по отношению к регулирующей надпочечники кортикотропной функции гипофиза по механизму обратной связи. Этот побочный эффект при лечении большинства заболеваний нежелателен, поскольку подавляет секрецию эндогенных кортикостероидов. Поэтому Δ^1 - 9α -, 6α -производные как «чрезмерно» активные при системном действии предпочитают применять местно в виде мазей (препараты синалар, лакокортен). Указанные стероидные препараты находят широкое применение при лечении местных аллергических реакций, не оказывая побочных системных эффектов.

К минералокортикоидам относятся альдостерон (13-альдокортикостерон, или 18-оксикортикостерон), 18-оксикортикостерон, 11-дезоксикортикостерон (ДОК, или кортексон), 18-окси-ДОК и 11-дезоксикортизол (соединение «S», или кортексолон). Минералокортикоиды стимулируют задержку Na^+ в крови и выведение K^+ и H^+ . Наиболее активен из них альдостерон; его минералокортикоидная активность превосходит аналогичную активность других минералокортикоидов примерно в 100 раз. Альдостерон в норме — единственный секретлируемый минералокортикоид. Синтез и секреция его надпочечниками характерны в основном для наземных животных. Предполагают, что образование альдостерона надпочечниками в процессе эволюции произошло вследствие усиления минералокортикоидных свойств кортикостерона путем введения в его структуру 13-альдо-группы.

Прогестины (гестагены). Как и для кортикостероидов, для структуры секретлируемых прогестинов характерно наличие в кольце А Δ^4 -двойной связи и 3-кетогруппы, а в боковой цепи — 20-кетогруппы. В отличие от кортикостероидов прогестины не имеют кислородной функции у 21-го и 11-го углеродных атомов.

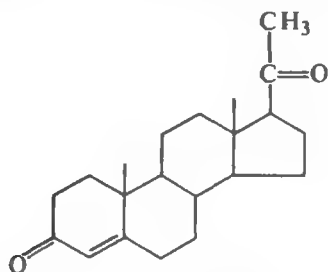
Главный гестагенный гормон прогестерон был открыт Корнером и Алленом (1928), а его химическая структура охарактеризована Слотта и др. (1934). Наряду с прогестероном гестагенными функциями обладают также гормоны 17α -оксипрогестерон и 20α -дигидропрогестерон, секретлируемые, как и прогестерон, яичниками и плацентой.

Прогестины — важные регуляторы женских половых циклов у всех видов позвоночных, беременности — у млекопитающих, некоторых специфических функций яйцеводов — у яйцекладущих животных, а также индукторы созревания ооцитов. Кроме того, прогестерон и 17α -оксипрогестерон могут быть важными промежуточными продуктами биосинтеза кортикостероидов, андрогенов и эстрогенов.

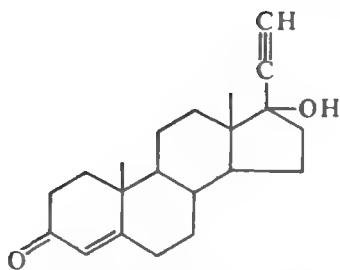
Не исключено, что прогестерон был одним из общих филогенетических предшественников этих групп стероидных гормонов.

Прогестины, как уже упоминалось, имеют определенное структурное сходство с кортикостероидами, которое обуславливает и близость их некоторых биологических свойств. Прогестины отчасти способны конкурировать с кортикостероидами и за связывающие участки кортикостероидных рецепторов реагирующих клеток. Последнее свойство обуславливает, по всей видимости, антиглюко- и антиминералокортикоидный эффекты прогестинов в некоторых тканях, а иногда и эффект кортикостероидов. Таким образом, хотя кортикостероиды и прогестины являются различными и самостоятельными группами гормонов, некоторая общность структур обуславливает возможность взаимодействия их при реализации биологических эффектов.

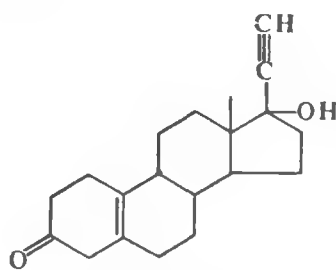
В клинической и животноводческой практике нашли широкое применение многие синтетические аналоги гестагенов, имеющие, по-видимому, пространственную конфигурацию, близкую к прогестерону. К их числу относятся этистерон, норэтинодрел и другие:



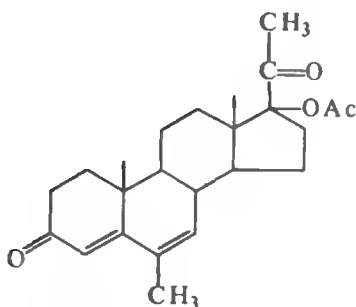
Прогестерон



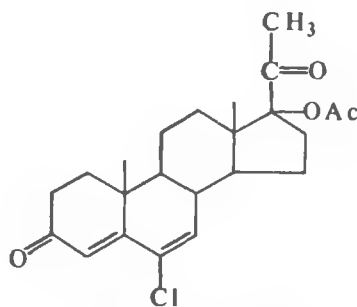
Этистерон (прегнин)



Норэтинодрел



Мегестрол-ацетат

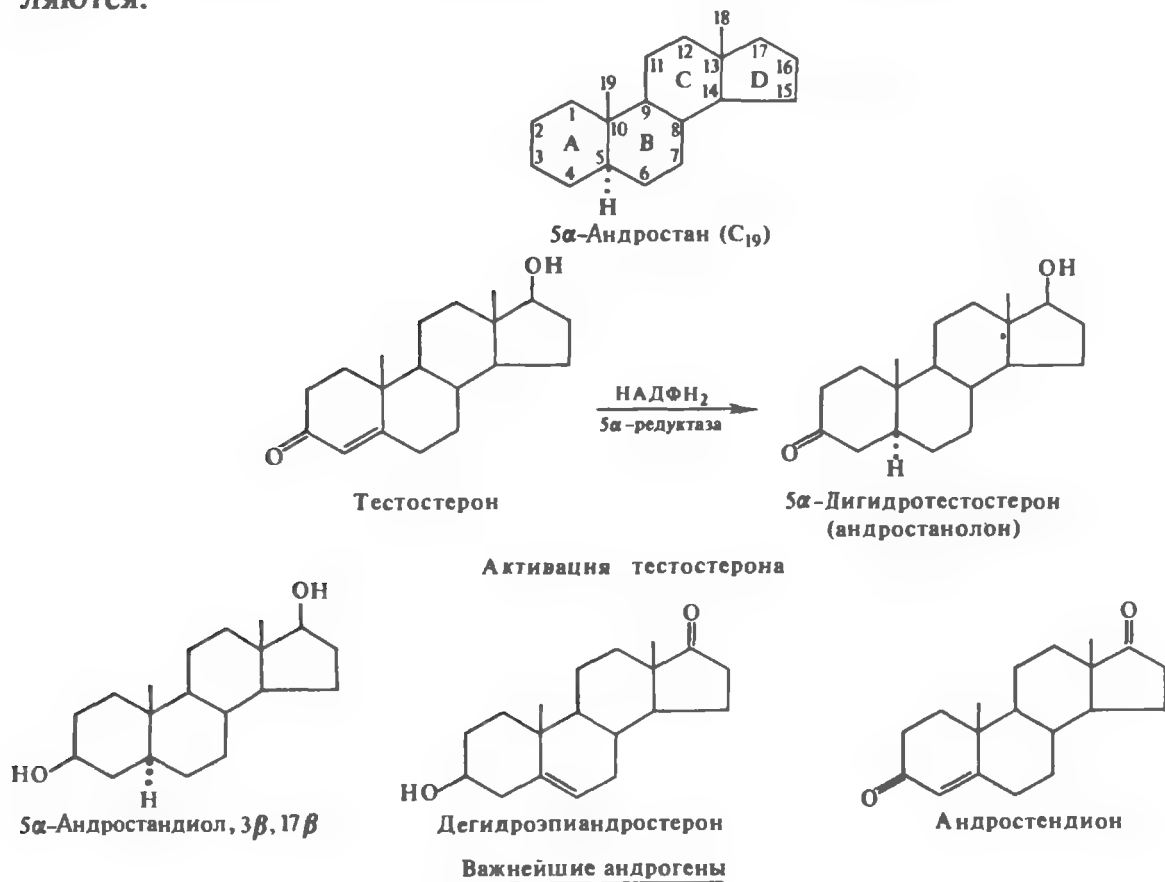


Хлормадинон - ацетат

Синтетические аналоги прогестинов

Эти и многие другие препараты вместе с эстрогенами или без них широко используются как оральные контрацептивы (противозачаточные) средства у женщин.

Андростановые стероидные гормоны — производные гипотетического C_{19} -стероида андростана. Это также Δ^4 -3-кетостероиды, отличающиеся от кортикостероидов и прогестинов наличием в 17β -положении ОН-группы. Именно эта доминантная группа дифференциально определяет специфическую гормональную активность данных Δ^4 -3-кетостероидов в соответствующих реагирующих клетках. Без нее все виды активности андрогенов не проявляются.



Производные андростана относятся к группе гормональных стероидов андрогенного ряда. Главный андрогенный (мужской половой) гормон — тестостерон. Структура его была впервые расшифрована Давидом (1935). Андрогенная активность тестостерона определяется наличием 19 углеродных атомов в стерановом скелете, 3-кетогруппой в кольце А и, прежде всего, гидроксилом у $17C$, расположенным в β -позиции (17α -форма биологически неактивна). Указанные структурные свойства, по-видимому, необходимы для эффективного связывания андрогенов соответствующими рецепторами.

Основное место образования и секреции тестостерона — особые интерстициальные клетки семенника. Кроме того, определенные, но значительно меньшие количества этого гормона могут синтезировать яичник, плацента и, возможно, кора надпочечников.

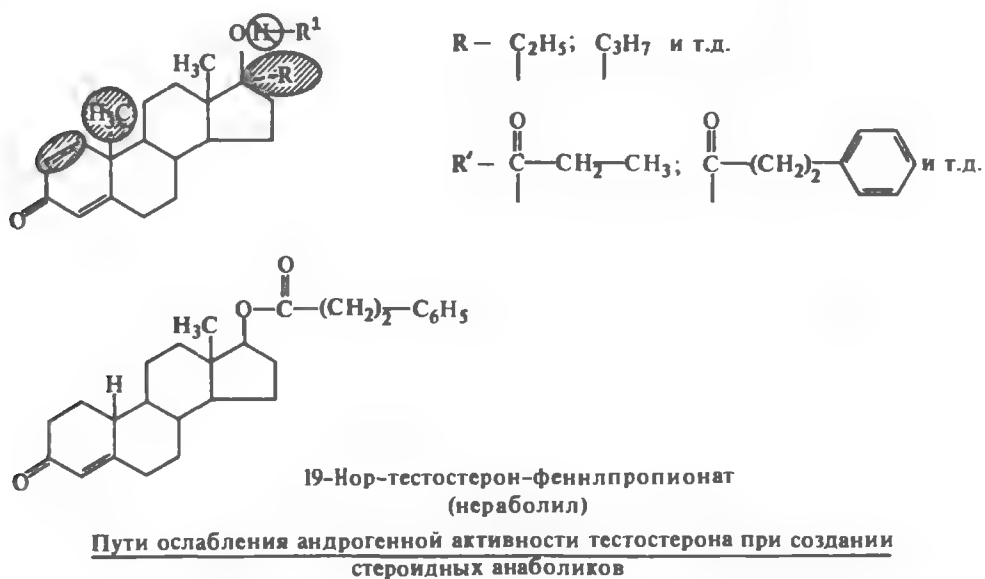
Секретируемые семенниками, надпочечниками и яичниками другие соединения андрогенного ряда — адростендион (андростен-3, 17-дион), дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, 11-оксиандростендион, адреностерон — гормональной активностью практически не обладают. Однако некоторые соединения могут превращаться в периферических тканях в тестостерон, и наоборот, тестостерон может переходить в адростендион и дегидроэпиандростерон. Также на периферии может происходить и активация тестостерона: под действием фермента 5α -редуктазы тестостерон может превращаться в ряде тканей-мишеней в 5α -дигидротестостерон (5α -андростанолон), обладающий по ряду показателей значительно большей андрогенной активностью, чем тестостерон.

У некоторых рыб семенник продуцирует активные андрогены 11β -окси- и 11-кетотестостероны, а у миноги 15-окисленные производные тестостерона.

Следует отметить, что тестостерон наряду с андрогенными эффектами (стимуляция мужского полового аппарата) способен оказывать на различные ткани (мышцы, почки, печень, матку) мощное анаболическое действие, т.е. увеличивать в них синтез белка. Вместе с тем 5α -дигидротестостерон имеет менее выраженные анаболические свойства. По-видимому, 4–5 (Δ^4)-двойная связь в молекуле тестостерона, ослабляя андрогенные свойства, усиливает в природных андрогенах анаболические. Возможно, это обусловлено тем, что в клетках мужского полового аппарата преобладают андрогенные рецепторы, имеющие наибольшее сродство к 5α -дигидротестостерону, в то время как в мышцах и некоторых других тканях доминируют циторецепторы с наибольшим сродством к тестостерону.

Анаболические свойства андрогенов, впервые обнаруженные Кочакяном (1937), привлекли внимание многих исследователей-эндокринологов. В 1956–1970 гг. химиками было создано большое количество синтетических производных тестостерона, в которых андрогенные свойства были резко ослаблены, а анаболические — почти полностью сохранены или усилены. Такие соединения названы анаболическими стероидами, или стероидными анаболиками. Подавление андрогенной активности при незначительном ослаб-

лении или усилении анаболической (относительное возрастание анаболической эффективности) обычно достигается введением углеводородных радикалов (этила, пропила и т.д.) в 17α -положение, образованием эфирных соединений по 17β -гидроксилу и особенно введением в кольцо А 1-2 (Δ^1)-двойной связи и отщеплением C_{19} -метильного радикала. Анаболические стероиды обладают мощными анаболическими нефро-, мио-, гепатотропными эффектами. Кроме того, в больших дозах они способны несколько усиливать линейный рост организма, действуя на эпифизарные хрящи трубчатых костей. Анаболические стероиды усиливают также гемопоз.



Таким образом были созданы препараты типа дианабола, нерабола, нераболила, ретаболила, дураноболина и т.д., которые нашли широкое применение в клинике при лечении кахексий, миодистрофий, гипопизарной карликовости, ожогов, различных травм, анемий, сердечной слабости. Анаболические стероиды могут быть эффективно использованы в мясном животноводстве.

Обнаружено, что производные андростана могут выполнять функции половых феромонов у самцов. Таков, например, 5α -андрост-16-ен-3-он-половой феромон хряка.

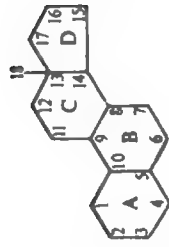
Эстранные стероидные гормоны рассматриваются как производные C_{18} -стероида эстрана. Главный эстрогенный гормон животного организма — эстрадиол (E_2). Этот женский половой гормон стимулирует становление вторичных женских половых признаков и синтезируется в яичниках, а у млекопитающих также в плаценте. Некоторое количество эстрадиола образуется интерстициальными клетками семенников. Те же ткани синтезируют

и другие эстрогенные стероиды: эстрон (фолликулин, или E_1), эстриол (E_3), а также у лошадей эквилин, эквилинин и дигидро-эквилинин. Определенные количества E_2 и E_1 могут образовываться из андрогенов в периферических тканях (мозге, жировой ткани, печени и др.). Биологической активностью обладают и такие метаболиты эстрогенов мозга, как их 2- и 4-оксипроизводные. Эстрон найден и в растительных организмах, а также в бактериальных клетках. Структура эстрогенов была раскрыта Бутенандтом (1931–1934), Мэррианом (1931–1932) и Дойзи (1931–1932).

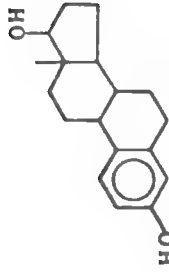
Характерные черты химической структуры эстрогенов — 18-членный углеродный скелет стероидной молекулы, ароматизация кольца А, делающая его плоским в пространстве, и наличие ОН-группы в 3-м положении. Эти свойства и особенно структура кольца А определяют возможность эффективного взаимодействия эстрогенов с их клеточными рецепторами. Однако наибольшую энергию стероид-рецепторного взаимодействия обуславливает сочетание общих для всех природных эстрогенов структурных свойств с наличием 17 β -оксигруппы. Такое строение имеет эстрадиол — эстроген, обладающий наибольшей биологической активностью. Введение в молекулу эстрадиола дополнительной 16 α -ОН-группы (образование 16 α -эстриола) снижает или видоизменяет эстрогенную активность стероида. Замена 17 β -гидроксила на 17 α в молекуле эстрадиола и 16 α -гидроксила на 16 β в молекуле эстриола делают эти соединения биологически малоактивными. Инактивирующее действие оказывает и дегидрирование кислорода (с образованием кетогруппы) в 17-м положении.

Вследствие того, что в структуру молекулы эстрогенов входит фенольное кольцо (кольцо А), эти гормоны обладают в отличие от других стероидных гормонов слабокислыми свойствами.

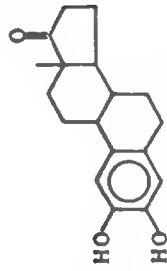
Наряду с природными стероидными эстрогенами высокой эстрогенной активностью обладают некоторые синтетические нестероидные соединения — производные стильбена: диэтилстильбэстрол, мезэстрол и гексэстрол (синэстрол). Рассмотрение структуры эстрогенных стильбеновых соединений показывает, что, хотя эти вещества — не стероиды, они обладают рядом структурных свойств, близких к свойствам природных эстрогенов и особенно эстрадиола. Видимо, указанные структурные свойства обуславливают пространственную конфигурацию молекулы, обеспечивающую наибольшее сродство к эстрогенным рецепторам и их специфическую гормональную активность.



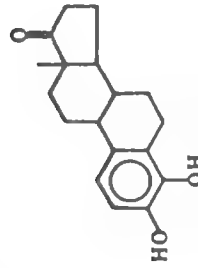
Эстран (C₁₈)



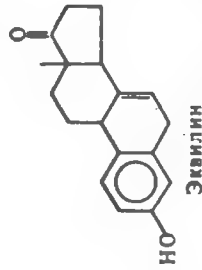
Эстрадиол-17β (E₂)



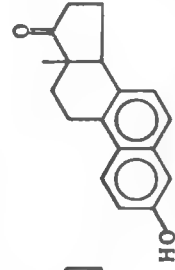
2-Оксиэстрон



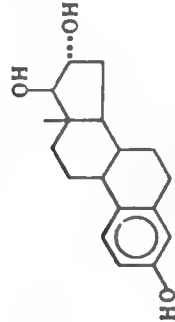
4-Оксиэстрон



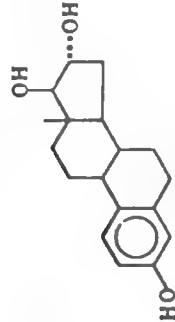
Эканилин



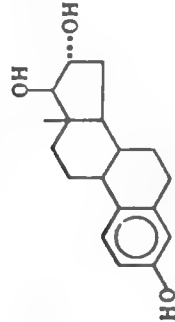
Эканилин



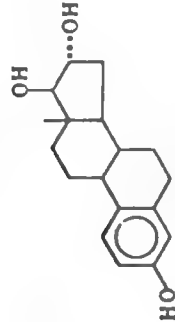
Эстрон (E₁)



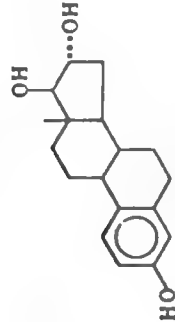
Эстрон (E₁)



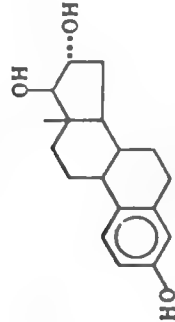
Эстрон (E₁)



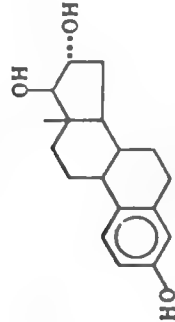
Эстрон (E₁)



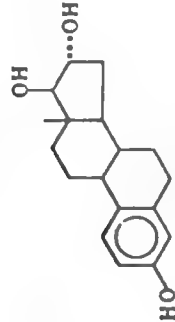
Эстрон (E₁)



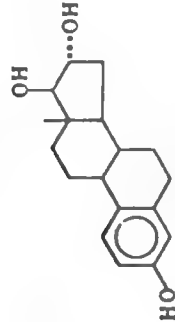
Эстрон (E₁)



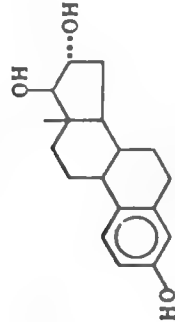
Эстрон (E₁)



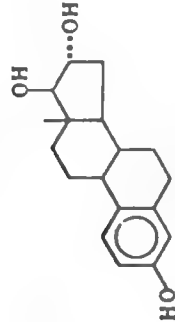
Эстрон (E₁)



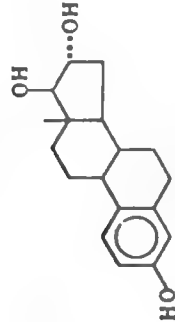
Эстрон (E₁)



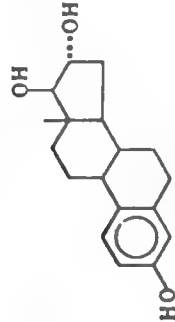
Эстрон (E₁)



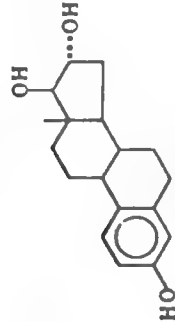
Эстрон (E₁)



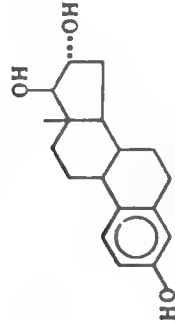
Эстрон (E₁)



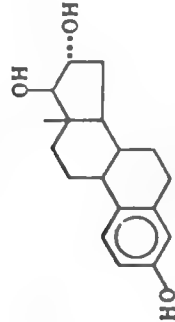
Эстрон (E₁)



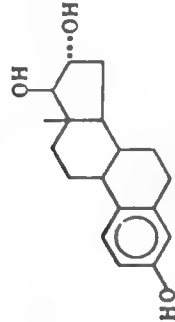
Эстрон (E₁)



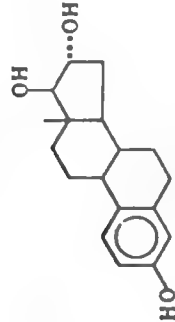
Эстрон (E₁)



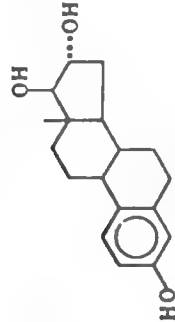
Эстрон (E₁)



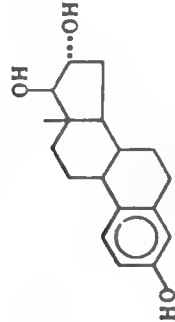
Эстрон (E₁)



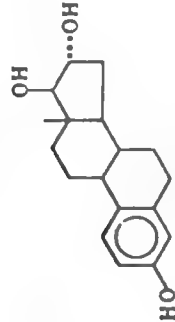
Эстрон (E₁)



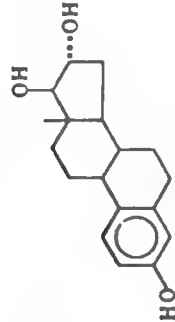
Эстрон (E₁)



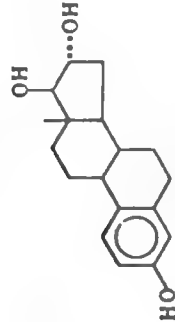
Эстрон (E₁)



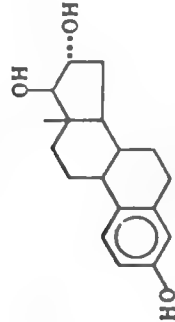
Эстрон (E₁)



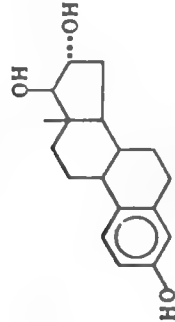
Эстрон (E₁)



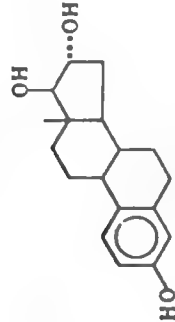
Эстрон (E₁)



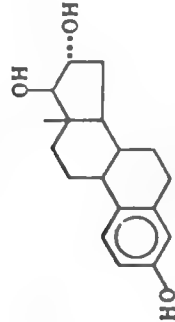
Эстрон (E₁)



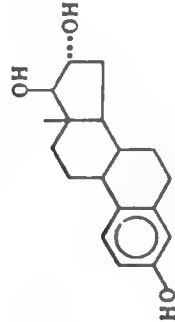
Эстрон (E₁)



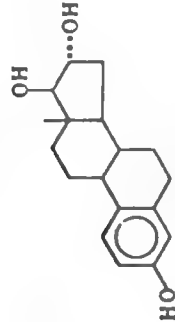
Эстрон (E₁)



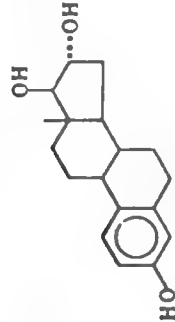
Эстрон (E₁)



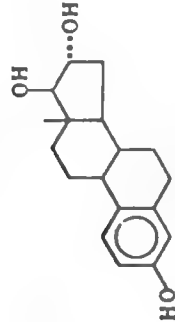
Эстрон (E₁)



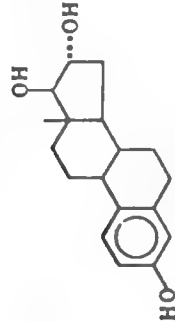
Эстрон (E₁)



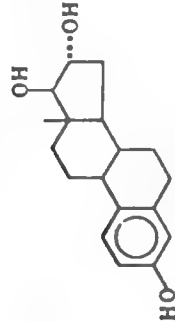
Эстрон (E₁)



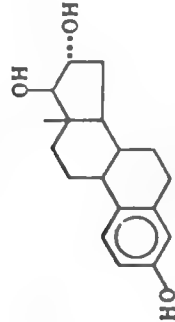
Эстрон (E₁)



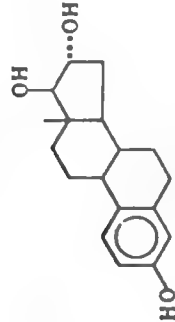
Эстрон (E₁)



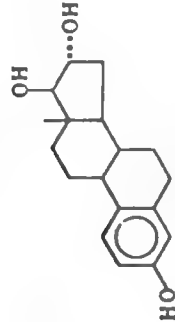
Эстрон (E₁)



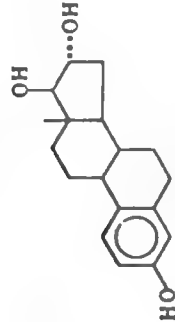
Эстрон (E₁)



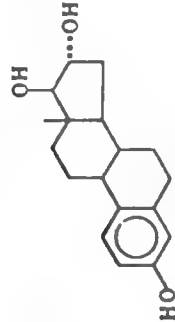
Эстрон (E₁)



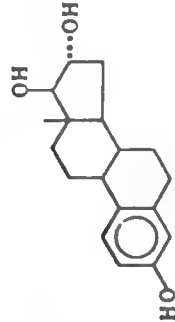
Эстрон (E₁)



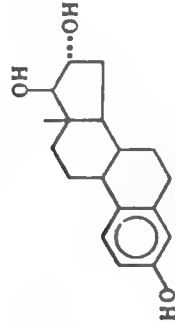
Эстрон (E₁)



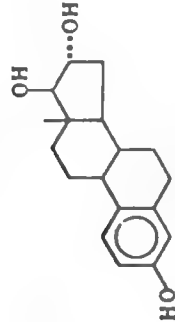
Эстрон (E₁)



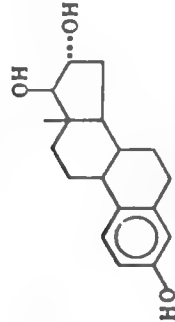
Эстрон (E₁)



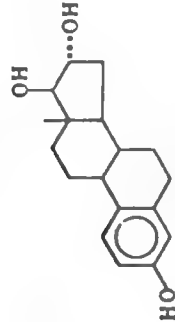
Эстрон (E₁)



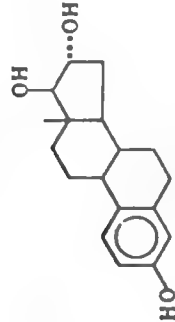
Эстрон (E₁)



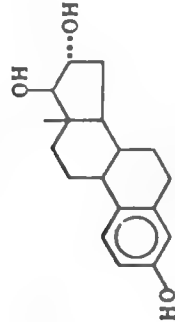
Эстрон (E₁)



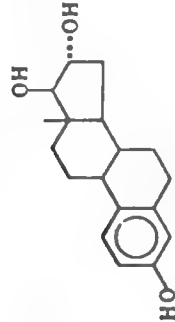
Эстрон (E₁)



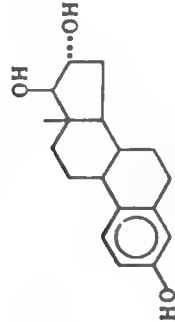
Эстрон (E₁)



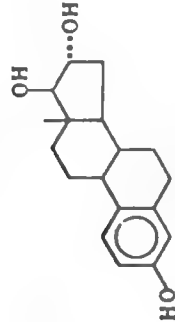
Эстрон (E₁)



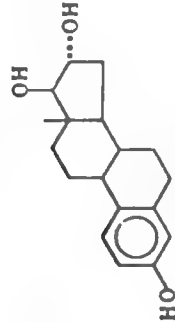
Эстрон (E₁)



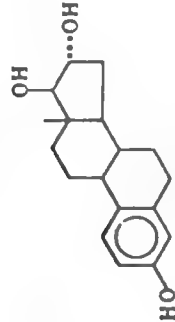
Эстрон (E₁)



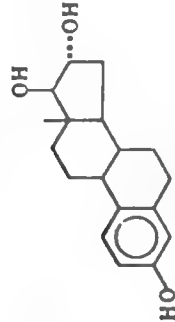
Эстрон (E₁)



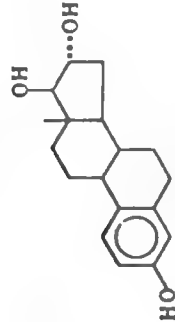
Эстрон (E₁)



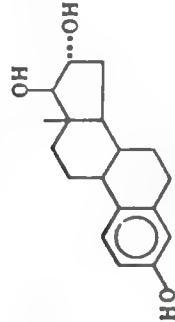
Эстрон (E₁)



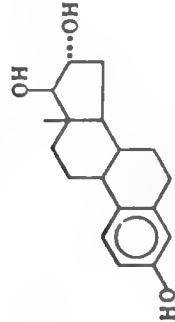
Эстрон (E₁)



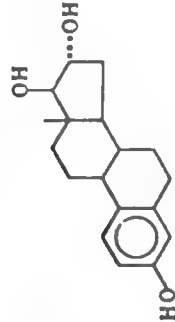
Эстрон (E₁)



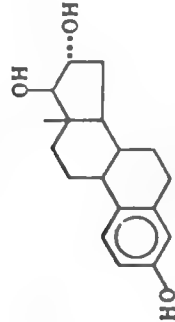
Эстрон (E₁)



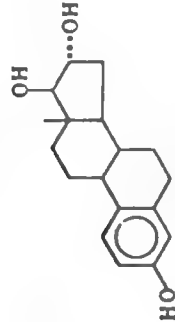
Эстрон (E₁)



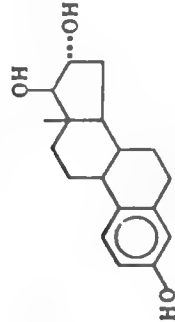
Эстрон (E₁)



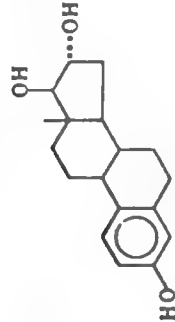
Эстрон (E₁)



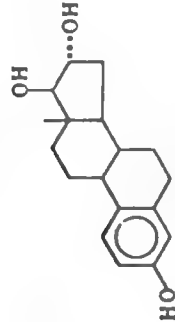
Эстрон (E₁)



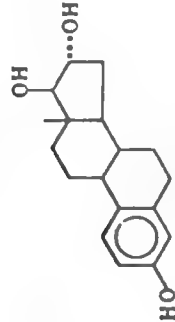
Эстрон (E₁)



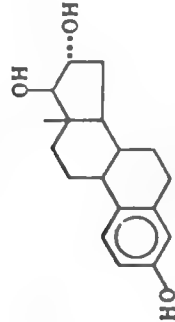
Эстрон (E₁)



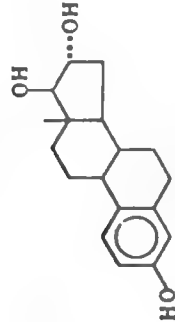
Эстрон (E₁)



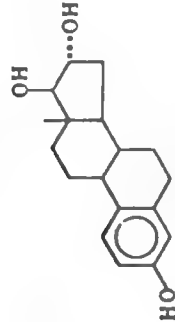
Эстрон (E₁)



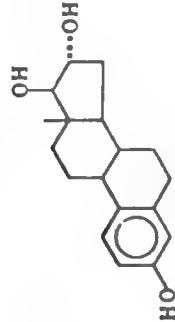
Эстрон (E₁)



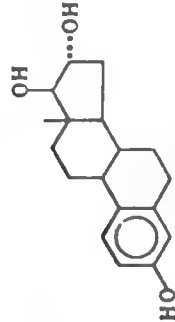
Эстрон (E₁)



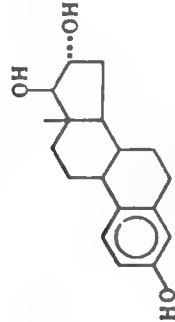
Эстрон (E₁)



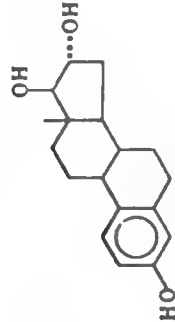
Эстрон (E₁)



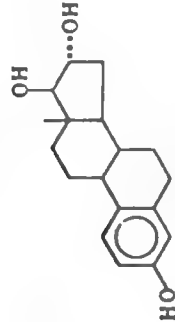
Эстрон (E₁)



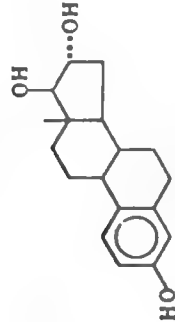
Эстрон (E₁)



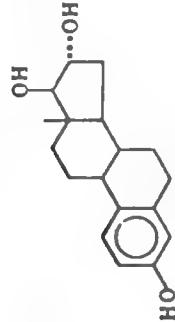
Эстрон (E₁)



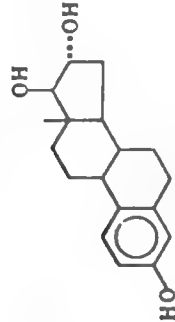
Эстрон (E₁)



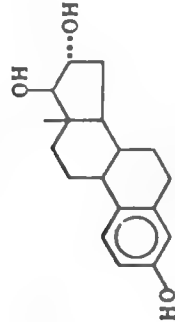
Эстрон (E₁)



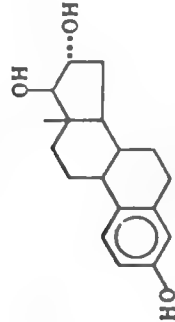
Эстрон (E₁)



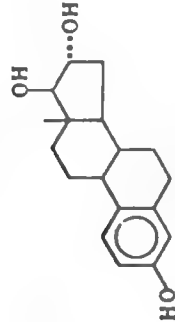
Эстрон (E₁)



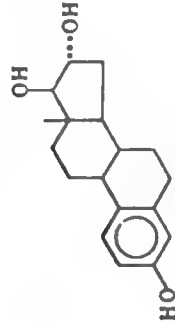
Эстрон (E₁)



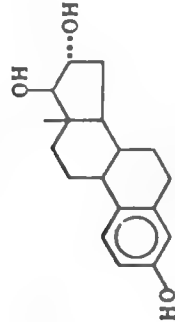
Эстрон (E₁)



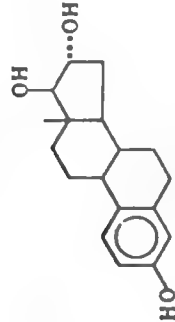
Эстрон (E₁)



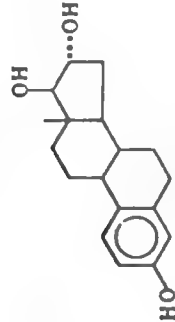
Эстрон (E₁)



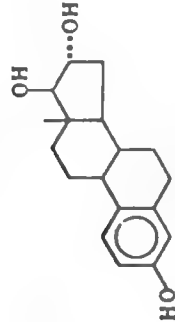
Эстрон (E₁)



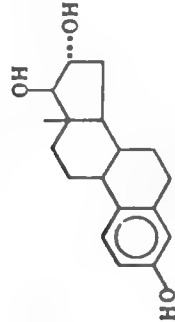
Эстрон (E₁)



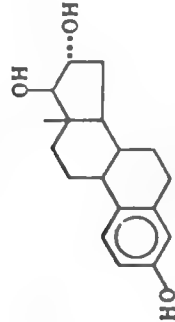
Эстрон (E₁)



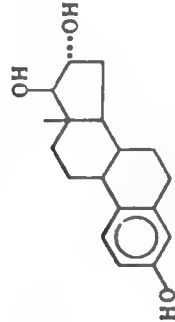
Эстрон (E₁)



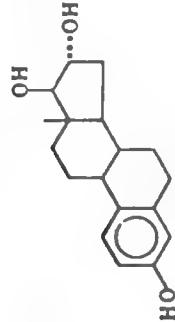
Эстрон (E₁)



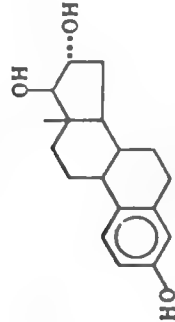
Эстрон (E₁)



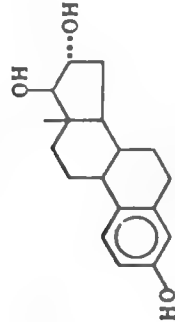
Эстрон (E₁)



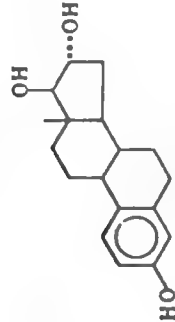
Эстрон (E₁)



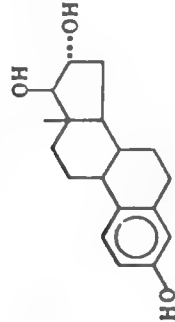
Эстрон (E₁)



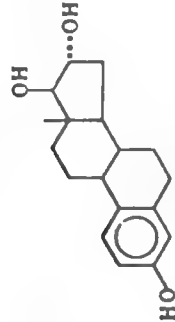
Эстрон (E₁)



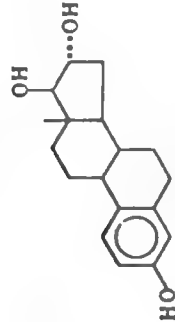
Эстрон (E₁)



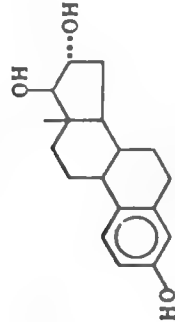
Эстрон (E₁)



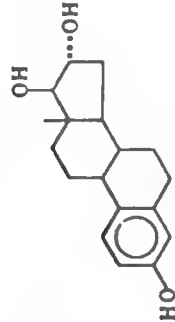
Эстрон (E₁)



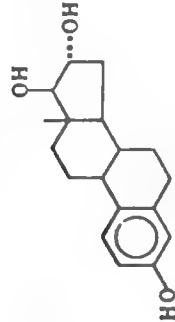
Эстрон (E₁)



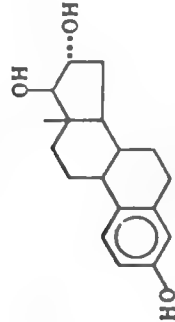
Эстрон (E₁)



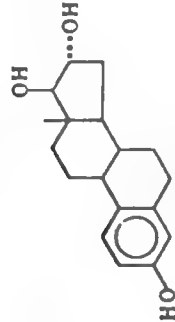
Эстрон (E₁)



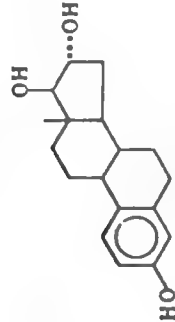
Эстрон (E₁)



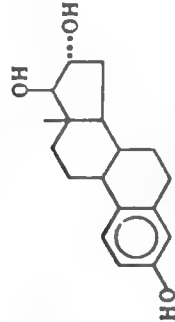
Эстрон (E₁)



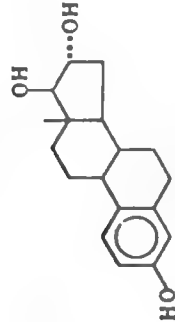
Эстрон (E₁)



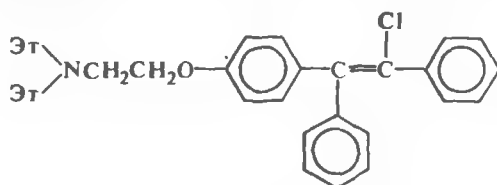
Эстрон (E₁)



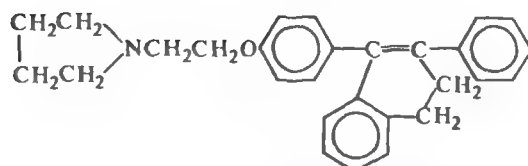
Эстрон (E₁)



Получен ряд синтетических антиэстрогенов, которые оказывают антигормональное действие:



Кломифен

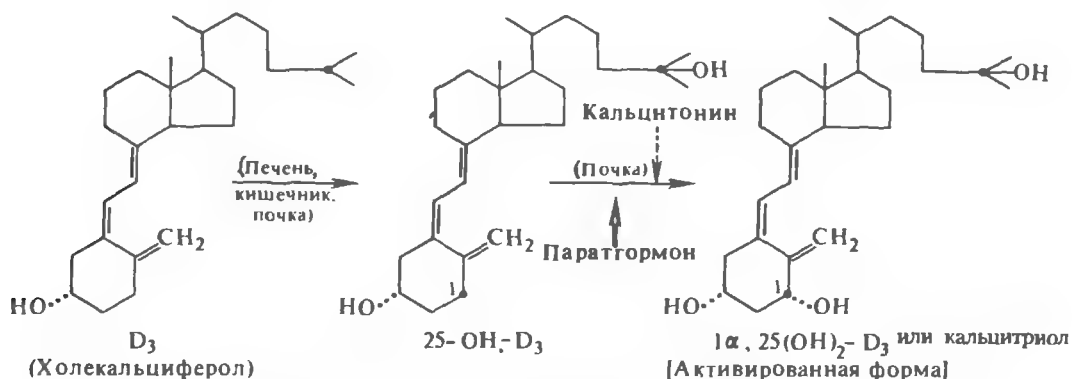


U-11100A (нафоксидин)

Синтетические антиэстрогены

Холестановые стероидные гормоны — производные гипотетического C_{27} -стероида холестерина и его аналогов. К ним относятся также холестерин и желчные кислоты. Семейство холестерановых гормонов включает 1,25-диокси-витамин D_3 (1α , 25-диоксихолекальциферол) и группу экдизонов — гормонов насекомых и ракообразных.

Витамин D_3 (холекальциферол), поступающий с пищей, — жирорастворимое, малоактивное соединение. В печени и почках исходная форма витамина гидроксилируется в 1-м и 25-м положениях с образованием 1α , 25-диокси-витамина D_3 (1α , 25-диокси-витамин D_3):

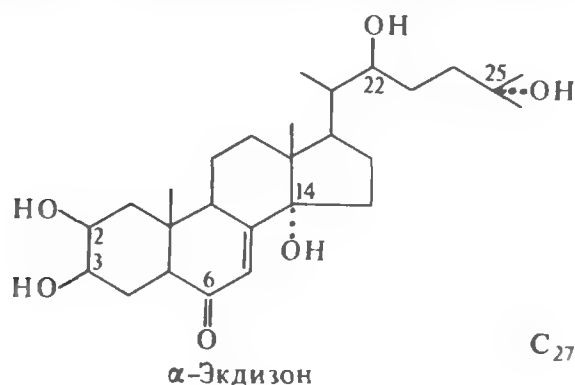


Витамин D_3 и его гормональные формы

Диоксипроизводное витамина — активная, или гормональная, форма (Пушон и др., 1962). Интересно, что гормонально-активной формой синтетического витамина D_2 также является его 1α , 25-диоксипроизводное.

Диоксипроизводные витаминов D_3 и D_2 — важные регуляторы кальциевого и фосфорного обменов наряду с паратгормоном и кальцитонином.

Экдизоны — C_{27} -стероидные соединения с несколькими кислотными функциями и двойной связью в кольце В:



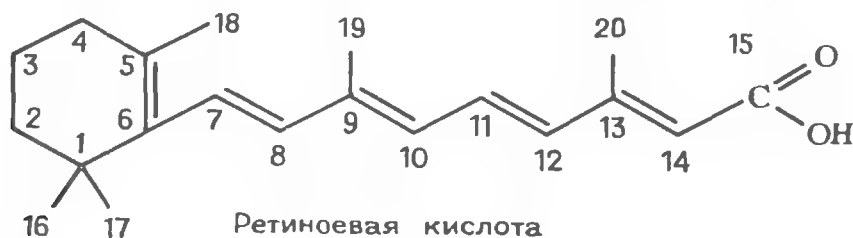
Впервые α -эксдизон был выделен из куколок тутового шелкопряда Бутенандтом и Карлсоном (1954). Впоследствии у других насекомых и представителей ракообразных были найдены и другие формы эксдизонов (α , β , γ), крустэксдизоны и т.д., имеющие незначительные структурные различия и вследствие этого отличающиеся по степени биологической активности. Наиболее активной формой является эксдистерон (β -эксдизон, 20-оксиэксдизон, или крустэксдизон). Эксдизоны выделяют в гемолимфу у личинок насекомых проторакальными или кольцевыми железами, а у ракообразных — особыми Y-органами. Эти гормоны стимулируют линьку у ракообразных, на личиночной стадии развития насекомых — процессы линьки и окукливания, а на стадии куколки — дифференцировку имагинальных дисков личинок в органы взрослых животных, т.е. процессы метаморфоза. Эксдизоноподобные вещества найдены и у разных растений.

ГОРМОНЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Известные представители данного класса гормонов у млекопитающих — ретиноевая кислота (и, возможно, ее производные), у насекомых — неотенины (ювенильные гормоны). К производным

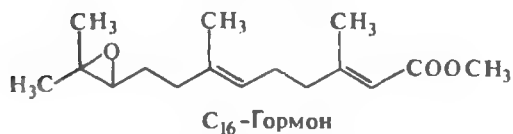
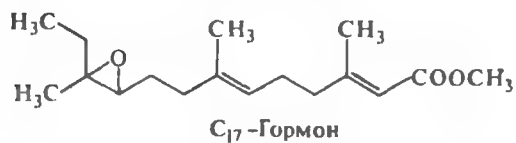
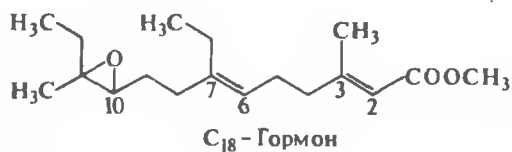
полиеновых жирных кислот относится также большая группа гистогормонов — простагландины, тромбоксаны и лейкотриены. Все эти соединения — липидные гидрофобные вещества.

Ретиновая кислота (гормональные ретиноиды). Ретиновая кислота ($C_{20} : 5$) — гормональное производное витамина А (ретинола), в основном его A_1 -формы. Ретинол, поступая в организм с животной пищей или образующийся из растительных каротинов, подвергается в печени окислительным процессам: сначала гидроксильная группа в 15-м положении превращается в альдегидную с образованием ретиналя, затем в карбоксильную. Карбоксилированная форма витамина A_1 и представляет собой гормон — ретиновую кислоту (Каррер, 1936):



Возможно, еще более выраженными гормональными свойствами обладают некоторые продукты гидроксирования ретиновой кислоты в других положениях С-цепи (гормональные ретиноиды). Ретиновая кислота (и ее производные), поступая из печени млекопитающих в кровь, оказывают важнейшие системные эффекты на рост костей и мягких тканей, синтез хондроитин-сульфата, дифференцировку слизистой кишечника и влагалища, почечных канальцев, ряда желез, дермы, сперматозоидов. Напомним, что другое, негормональное производное витамина А — ретиналь — входит в состав родопсина в зрительном пурпуре сетчатки глаза.

Неотенины (ювенильные гормоны). Эти гормоны наскомых — производные метиловых эфиров диеновых жирных кислот $C_{(16-18)} : 2$:



Ювенильные гормоны

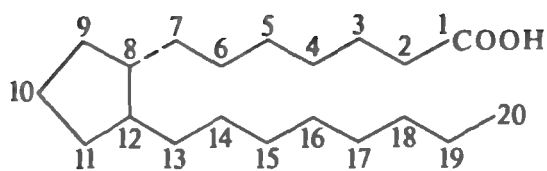
Их структура установлена Рёллером и др. (1967). Неотенины, секретируемые прилежащими телами, стимулируют рост личинок, тормозят их линьку и метаморфоз, а у взрослых животных усиливают в жировом тельце синтез вителлогенинподобных веществ, их захват яйцеклетками и вителлогенез.

Простагландины, тромбоксаны, лейкотриены. Данные группы соединений представляют собой короткоживущие гистогормоны, образующиеся у позвоночных практически во всех типах клеток; они зависимы от гормональных стимулов. Все эти соединения — окисленные производные полиненасыщенных жирных кислот $C_{20} : 3$ (эйкозаноидов):

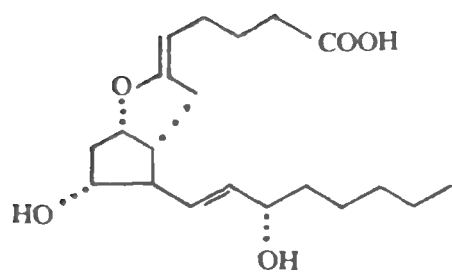
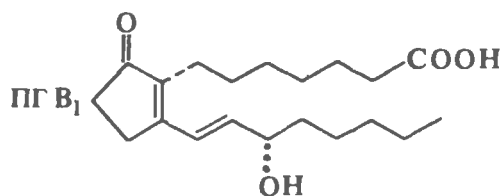
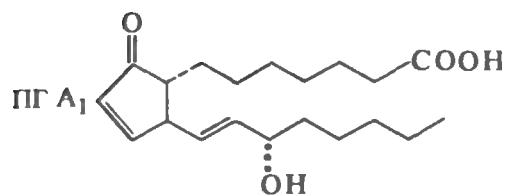
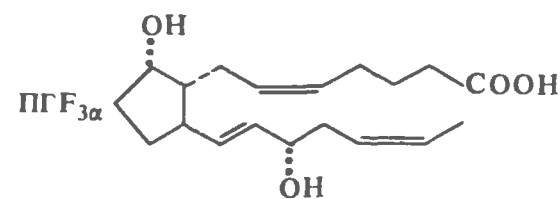
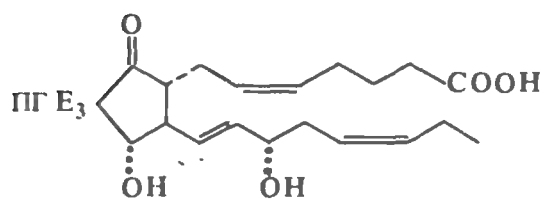
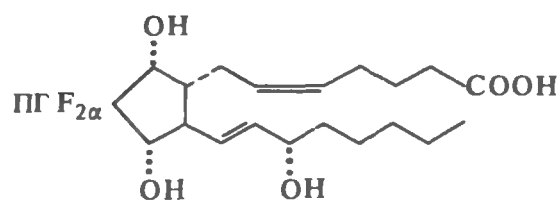
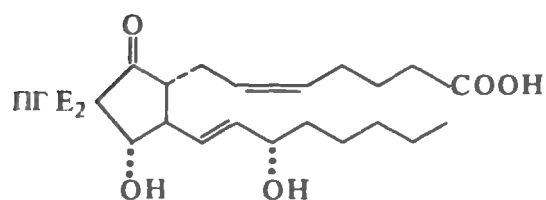
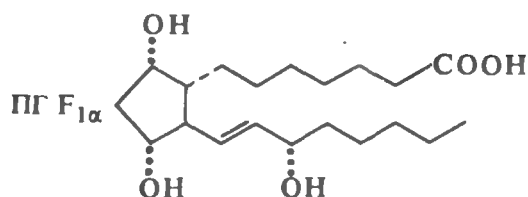
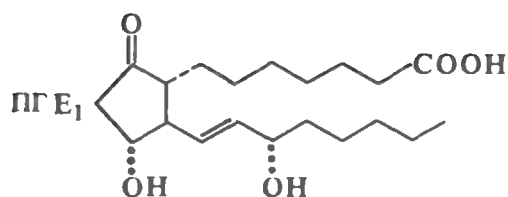
Простагландины (ПГ) содержат циклопентановое кольцо и присоединенные к C_{20} 2–4-окси- или кетогруппы (Бёргстрем, 1962; Вейн, 1976). По структуре циклопентанового ядра различают 10 типов ПГ — А, В, С, D, Е, F, G, H, I и J. Учитывая количество двойных связей, а их бывает 1–3, к буквам прибавляют индексы 1, 2, 3. В зависимости от пространственного положения гидроксила к индексам дополнительно добавляют буквы α и β . ПГ I (простаглицлины) содержат кислородный мостик между C_6 и C_9 . Все эти паргормоны обладают высокой и разнообразной биологической активностью: они стимулируют сокращение матки, бронхов и миокарда; тормозят желудочную секрецию и агрегацию тромбоцитов; вызывают вазодилатацию; обладают провоспалительным действием; стимулируют лизис желтого тела; включаются в эффекты многих истинных гормонов и т.д. Разные ПГ имеют различную биологическую активность. Отметим, что препараты ПГ нашли применение в медицине: для вызывания абортов, стимуляции родов, торможения гемостаза, лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Тромбоксаны (ТХ) содержат в своем составе 6-членный гетероцикл, обычно 2 двойные связи и 1 — 2 кислородные функции в открытой части С-цепи. Известны два типа ТХ — А и В, различающиеся по структуре гетероцикла (Вейн, 1976; Самуэльсон, 1976). $ТХА_2$ — антагонист простаглицлина $ПГI_2$ в отношении агрегации тромбоцитов и тонуса сосудов: в противоположность $ПГI_2$ $ТХА_2$ усиливает тромбообразование и вызывает вазоконстрикцию.

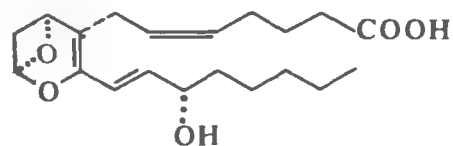
Лейкотриены не содержат в своей структуре циклических ядер (полностью открытая С-цепь), имеют 3 сопряженные и одну несопряженную двойные связи и 1 — 2 кислородные функции. Известны 6 типов лейкотриенов, из которых 4 (С, D, Е, F) содержат остаток цистеина или цистеинил-пептида у C_6 (Самуэльсон, 1979). Лейкотриены обладают множественными биологическими эффектами: стимулируют сокращение кишечника и дыхание; оказывают противовоспалительное действие; повышают тонус коронарных сосудов; регулируют иммунные процессы и т.д.



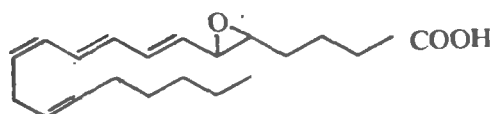
Простановая кислота



Простациклин
I₂ (ПГ I₁)



Тромбоксан A₂ (TXA₂)



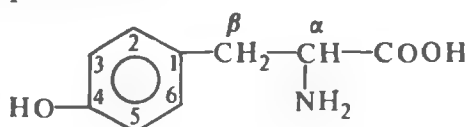
Лейкотриен A₄

Важнейшие простагландины,
тромбоксан, лейкотриен

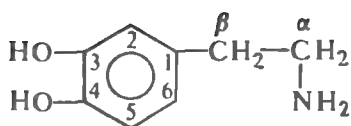
ГОРМОНЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТ

Известные представители этого класса гормонов — производные двух аминокислот: L-тирозина и L-триптофана. К тирозиновым производным относятся катехоламины и тиреоидные гормоны, к триптофановым — мелатонин.

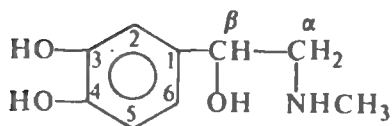
Гормоны и гормониды — производные тирозина. *Катехоламины*. Катехоламиновые гормониды — адреналин (эпинефрин) и норадреналин (норэпинефрин) — секретируются мозговым слоем надпочечников, дофамин — гипофизотропными ядрами гипоталамуса. Эти соединения — производные молекулы L-тирозина, к кольцевой части которого в 3-е положение введена дополнительная гидроксильная группа (диоксифенилаланиновое, или катехоловое, ядро), а боковая цепь декарбоксилирована:



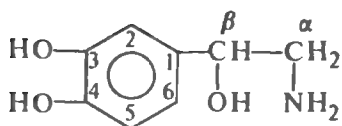
L-Тирозин



Дофамин

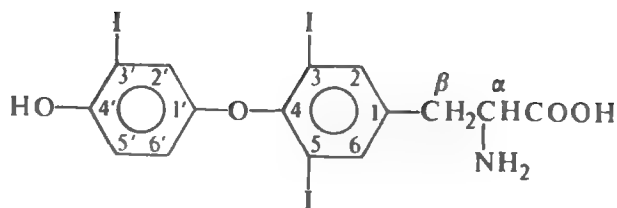


Адреналин

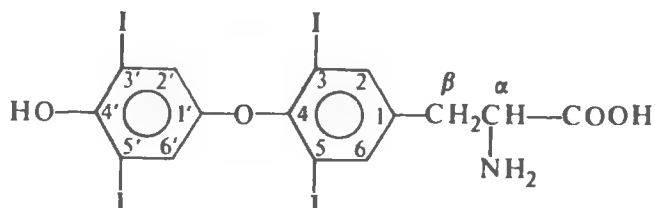


Норадреналин

Катехоламины



Трииодтиронин (T₃)



Тироксин (T₄)

(тетраиодтиронин)

Тиреоидные гормоны

Гормоны — производные тирозина

Структура этих гормонидов была впервые описана Олдричем в 1901 — 1902 гг. Они обнаружены в организме беспозвоночных даже

у представителей Protozoa. Химическая структура этих соединений в историческом плане — одна из наиболее древних.

Адреналин и норадреналин вызывают два ряда эффектов, обозначаемых α - и β -адренергическими, сопряженными с взаимодействием катехоламинов соответственно с α - и β -адренорецепторами реагирующих клеток (Алквист, 1945, 1966).

α -Адренергическое действие охватывает такие быстрые эффекты, как вазоконстрикция, сокращения «третьего века» (мигательной перепонки), сокращение капсулы селезенки, матки, семявыносящих протоков, а также торможение гладкой мускулатуры желудка, кишечника и мочевого пузыря. Относительно медленно развивающиеся β -эффекты (β_1 и β_2) сводятся к регуляции сердечной деятельности, релаксации бронхов, дилатации некоторых групп кровеносных сосудов, гипергликемии и гиперлипоацидемии, а также торможению перистальтики кишечника и желудка. Установлено, что у адреналина более выражено β -адренергическое действие, а у норадреналина — α -адренергическое (Айенс, 1960; Алквист, 1966). α -Адренергические эффекты обоих катехоламинов избирательно снимаются α -адреноблокаторами (фентоламином, тропafenом, эрготамином и его производными), β -адренергические эффекты — специальными β -адреноблокаторами (пропранололом, альпронололом, бензодиксином). α -Адреноэффекты первично связаны с деполаризацией или с гиперполяризацией клеточных мембран, β -адреноэффекты — с метаболическими сдвигами в клетках.

Исследование связи структурных элементов молекул катехоламинов с проявлением их биологической активности показало, что для проявления α -адренергических свойств особую роль играет свободная аминогруппа боковой цепи молекулы. Алкилирование аминогруппы приводит к убыванию α -адренергических свойств и усилению β -адренергических, причем ослабление одних эффектов и усиление других пропорционально размерам углеродородного радикала, присоединяемого к N-аминогруппе. Так, L-изопротеренол почти лишен α -адренергических свойств, но оказывает более сильное β -адренергическое действие, чем адреналин. Вместе с тем наличие аминоазота в боковой цепи молекулы катехоламинов необходимо для проявления различного вида адренергических эффектов. Видимо, аминоазот, а также бензольное кольцо и β -гидроксил этаноламинной боковой цепи являются существенными компонентами актонной части молекул катехоламинов, причем выраженность α - или β -эффектов определяется степенью алкилирования N. Вместе с тем в формировании адресной части катехоламинов важен 3, 4-диоксифенильный фрагмент их молекулы. Для проявления α -адренергических эффектов достаточно присутствия только одного м-фенольного гидроксила: для эффективного связывания гормоноида с β -адренорецепторами необходимы оба гидроксила фенольного кольца. Различные модификации, производимые в

фенольном кольце, резко снижают сродство катехоламинов к β -адренорецепторам и превращают адреномиметики в β -адреноблокаторы.

Дофамин, секретируемый особыми нейросекреторными клетками гипоталамуса, способен вызывать торможение секреции пролактина и в меньшей степени СТГ аденогипофизом через специальные дофаминергические рецепторы. Его агонист парлодел используется при патологической секреции молочных желез у женщин (синдром галактореи).

Тиреоидные гормоны. В основе их структуры лежит тирониновое ядро, которое состоит из 2 конденсированных молекул в L-тирозина. Важнейшая структурная характеристика гормонально-активных производных тиронина — наличие в их молекуле 3 или 4 атомов йода. Таковы трийодтиронин (3,5,3'-трийодтиронин, T_3) и тироксин (3,5,3',5'-тетрайодтиронин, T_4) — гормоны фолликулярных клеток щитовидной железы позвоночных, осуществляющие регуляцию энергообмена, синтеза белка и развития организма. Структура T_4 впервые охарактеризована Кендаллом (1915), T_3 — Гроссом и Питт-Риверсом (1952). T_3 и T_4 обнаружены в некоторых сине-зеленых водорослях.

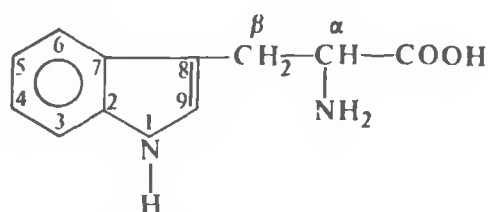
В отличие от катехоламинов тирониновые гормоны за счет присутствия в их молекуле двух плоских бензольных колец относительно плохо растворимы в воде при нейтральных значениях pH. Их водорастворимость значительно возрастает при увеличении щелочности среды. Вместе с тем они хорошо растворимы в некоторых спиртах, в частности в бутаноле, что используют при определении гормонов в плазме крови и тканях. Из-за относительно низкой полярности тирониновые соединения обладают выраженной липофильностью и в отличие от катехоламинов сравнительно легко могут проходить через клеточные мембраны.

Биологическая активность тиреоидных гормонов определяется совокупностью структурных особенностей их молекулы: дифенилэфирной связью, боковой цепью (остаток аланина) и йодфенольными функциями. Важнейшую роль в проявлении специфической гормональной активности играют степень йодирования тиронина и положение атомов йода в кольцах. Так, моно- и дийодтиронины малоактивны. Активны лишь тиронины, содержащие 3 или 4 атома йода. Наибольшее значение имеет йодирование 3-го и 5-го положений в кольце А и 3-го положения в кольце В. Показано, что наибольшей биологической активностью обладает T_3 , T_4 менее эффективен, а 3,3',5'-трийодтиронин вообще не обладает гормональной активностью. Некоторые авторы считают, что T_3 — не только секретируемый гормон, но и активированная на периферии форма тироксина. По-видимому, боковая цепь и дийодированное кольцо А — рекогнонная часть гормональной молекулы, а монойодированное кольцо В — актон (Йоргенсен и др., 1962; Тата, 1980). Полагают, что гормоны щитовидной железы являются лишь носителями (транспортерами)

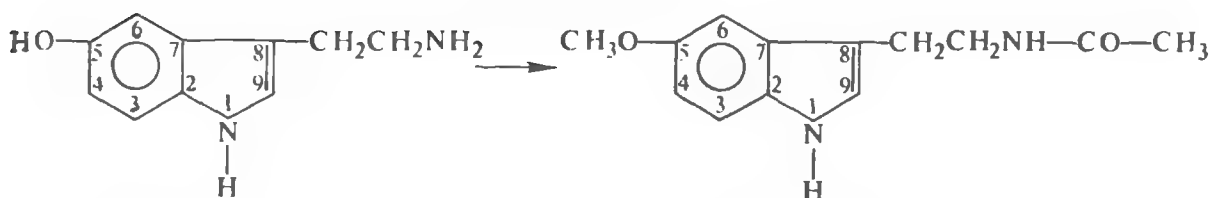
йода — самостоятельного специфического регулятора определенных обменных процессов в клетке. Эффект тиреоидных гормонов проявляется лишь постольку, поскольку в клетках реагирующих органов и тканей происходит дейодирование гормонов, т.е. высвобождение атомов йода из органических соединений. Приведенная точка зрения не лишена оснований. В определенных условиях йод способен воспроизводить отдельные эффекты тиреоидных гормонов. Однако в целом предположение об уникальной и самостоятельной роли йода опровергается рядом экспериментальных данных. Так, оказалось, что изопропиловое производное T_3 , в котором йод в положении 3' замещен изопропиловым радикалом, более активно, чем природный гормон. Тироксиноподобное действие оказывает также производное T_4 , в котором все атомы йода были замещены на бромированные изопропиловые радикалы (Тэйлор и др., 1967; Тата, 1980).

Таким образом, йод в молекуле тиреоидных гормонов, очевидно, не имеет уникального самостоятельного значения. Его роль сводится, по-видимому, к обеспечению структурного соответствия гормона и специфического циторецептора.

Производное триптофана *мелатонин* — гормоноид эпифиза и ряда периферических органов. По структуре — это N-ацетил—5-метокситриптамин (Лернер и др., 1959, 1968):



L-Триптофан



Серотонин
(5-окситриптамин)

Мелатонин
(N-ацетил-5-метокситриптамин)

Производные триптофана

Главная функция этого гормона — конденсирование меланинов вокруг ядра в меланофорах, приводящее к посветлению покровных тканей. Роль мелатонина в регуляции пигментного обмена наиболее выражена у низших позвоночных. Наряду с влиянием на пигментный обмен мелатонин способен в определенных концентрациях вызывать у разных видов позвоночных антигонадотропный эффект, а также тормозить другие функции гипофиза. Он оказывает и седативное действие.

Кроме мелатонина в эпифизе образуется и аккумулируется также другое биологически активное, но негормональное производное триптофана — серотонин (5-окситриптамин), близкое по структуре к мелатонину и один из ближайших его предшественников в процессе биосинтеза. В соответствии с этим мелатонин можно рассматривать не только как производное триптофана, точнее триптамина, но и как производное серотонина. Очевидно, для проявления специфической биологической активности мелатонина, отличающейся от активности серотонина, очень важно метилирование 5-оксигруппы в индольном кольце и наличие ацетильной группы в боковой цепи молекулы гормона. При этом N-ацетильная группа, видимо, важна прежде всего для снятия биологической активности серотонина.

БЕЛКОВО-ПЕПТИДНЫЕ ГОРМОНЫ

Белково-пептидные гормоны (небольшие пептиды, олигопептиды, простые белки, гликопротеины) — наиболее многочисленный, разнообразный по составу и вариабельный в сравнительно-биологическом плане класс гормональных соединений. По химической структуре, свойствам и физиологическим функциям входящих в него гормонов этот класс можно разделить на следующие семейства:

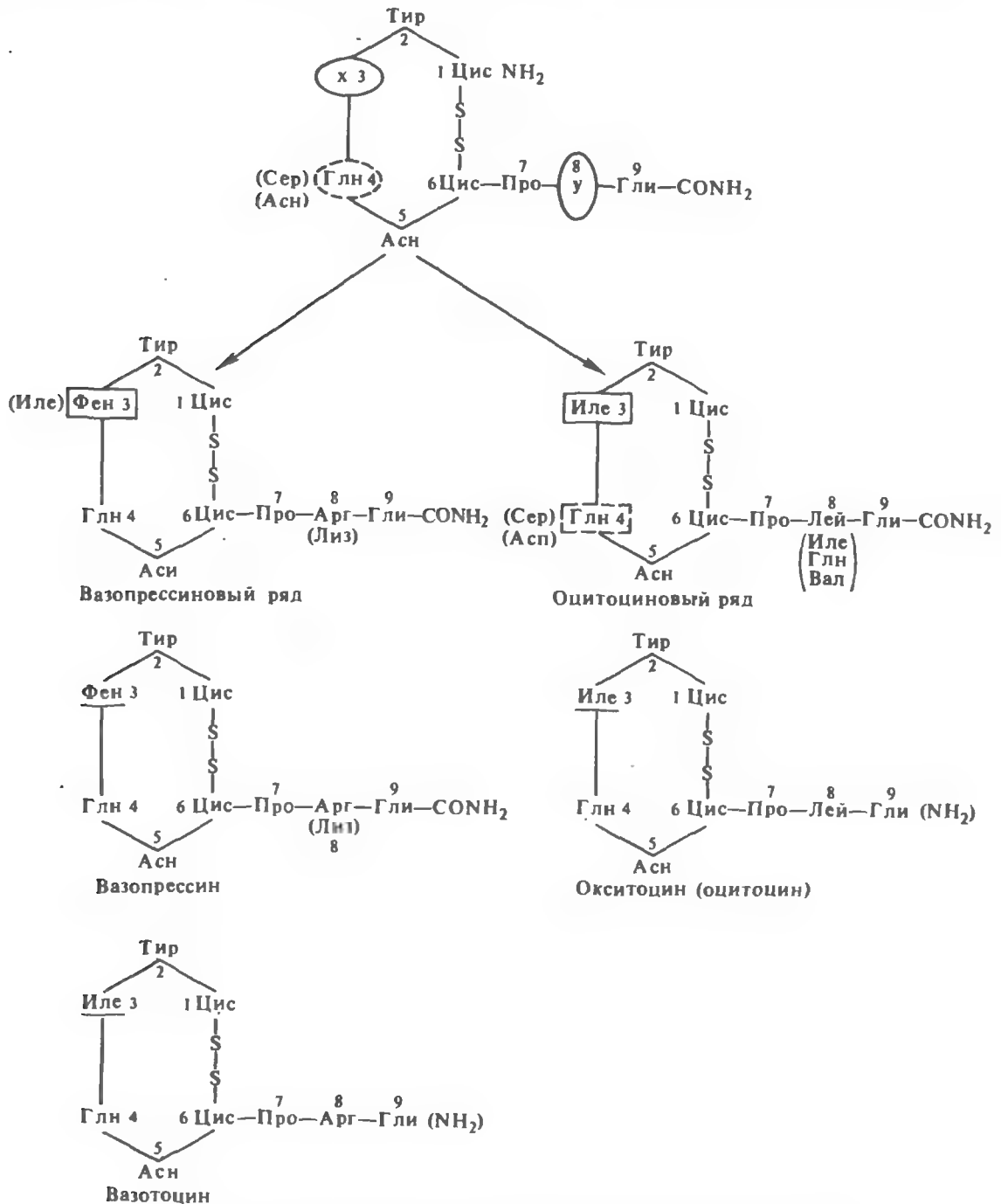
1) нейрогипофизарные пептиды; 2) гипоталамические рилизинг-факторы; 3) ангиотензины; 4) гипофизарные гормоны ряда АКТГ; 5) гормоны типа глюкагона и гормоны желудочно-кишечного тракта; 6) инсулин и его гомологи; 7) гормоны тимуса; 8) атриопептиды; 9) полипептидные гормоны, регулирующие обмен Са и Р; 10) одноцепочечные (мономерные) белково-пептидные гормоны ряда СТГ; 11) димерные гликопротеиновые гормоны.

Предполагается, что представители большинства перечисленных семейств пептидов возникли на ранних стадиях эволюции позвоночных из общего гормонального предшественника путем серий последовательных мутаций и дубликаций кодирующего гена, а также ассоциаций модифицированных генов в более крупные (Бат, 1975; Панков, 1976).

Это предположение не относится к семейству паратгормона и кальцитонина. В основе типологии гормонов в указанном случае лежит не структурный принцип, а направленность их физиологических эффектов. Гетерогенно по структуре и происхождению семейство рилизинг-факторов. В ряде случаев их гормональные функции эволюционировали не дивергентно, а конвергентно.

К пептидным гормонам относятся также эритропоэтин, фактор регрессии мюллеровых каналов семенников, некоторые нейросекреторные гормоны насекомых и т.д.

Нейрогипофизарные гормоны — вазопрессин, окситоцин, другие природные гормоны и их аналоги — представляют собой девяти-членные пептиды (нанопептиды), найденные у различных позвоночных. Все они образуются в крупноклеточных ядрах переднего гипоталамуса, хранятся в задней доле гипофиза (нейрогипофизе) и секретируются ею в кровь. Основные особенности структуры этих гормонов — девяти-членная пептидная цепь, которая состоит из шестикомпонентной петли, образуемой за счет дисульфидного мостика двух остатков цистеина и боковой цепи, включающей три аминокислотных остатка:



Первичная структура главных нейрогипофизарных гормонов

Общий план строения нейрогипофизарных олигопептидных гормонов, очевидно, предполагает общность их биологического действия на реагирующие клетки организма. Небольшие различия в их строении создают определенное своеобразие в функциональной активности и направленности влияния, о чем будет сказано в дальнейшем.

Известно девять природных гормонов данного семейства, незначительно отличающихся друг от друга лишь аминокислотными остатками, занимающими с N-конца, 3-е, 4-е и 8-е положения. Строение нейрогипофизарных гормонов было впервые расшифровано Дю-Виньо (1953–1956). К настоящему времени синтезированы все известные природные гормональные соединения и более 600 их аналогов.

Нейрогипофизарные гормоны по особенностям структуры и выраженности биологических эффектов можно разделить на две гомологические группы: группу вазопрессина с преобладанием антидиуретического и вазопрессорного эффектов и группу окситоцина, для которой характерны эффекты на гладкую мускулатуру матки, молочные железы и семявыносящие протоки. Выраженность тех или других свойств определяется прежде всего тем, какие аминокислоты занимают 3-е и 8-е положения в молекуле гормона (табл. 2).

Таблица 2

Вариации аминокислотных остатков
в молекулах нейрогипофизарных гормонов
различных классов позвоночных

Класс позвоночных	Гормоны	Аминокислотные остатки в положениях		
		3	4	8
Млекопитающие	вазопрессин { арг лиз	Фен	Глн	{ Арг Лиз
	окситоцин	Иле	Глн	Лей
Птицы	вазотоцин	Иле	Глн	Арг
	мезотоцин	Иле	Глн	Иле
Рептилии	вазотоцин	Иле	Глн	Арг
	мезотоцин	Иле	Глн	Иле
Амфибии	вазотоцин	Иле	Глн	Арг
	мезотоцин	Иле	Глн	Иле
Рыбы* костистые	вазотоцин	Иле	Глн	Арг
	изотоцин	Иле	Сер	Иле
Рыбы* хрящевые	вазотоцин	Иле	Глн	Арг
	глумитоцин	Иле	Сер	Глн
	валитоцин	Иле	Глн	Вал
Круглоротые	вазотоцин	Иле	Глн	Арг

* У рыб встречается также аспаротоцин (Асп⁴)

В группу вазопрессина входят аргинин-вазопрессин, лизин-вазопрессин (антидиуретические гормоны) и вазотоцин, образующиеся в области супраоптических ядер гипоталамуса и характеризующиеся наличием в 8-м положении одной из основных аминокислот аргинина или лизина. Имея в 3-м положении фенилаланин, АДГ обладают антидиуретическими и вазоактивными свойствами, их эффекты на матку и молочные железы, т.е. свойства гормонов окситоцинового ряда наименее выражены. Вместе с тем вазотоцин, имеющий в 3-м положении, как и окситоциновые соединения, вместо фенилаланина изолейцин, обладает ослабленными антидиуретическими и вазоактивными свойствами, но оказывает более сильное влияние на матку и молочные железы. Вазотоцин — гормон, сочетающий структурные и функциональные свойства вазопрессинов и гормонов окситоцинового ряда. Этот гормон присущ представителям всех классов позвоночных, кроме млекопитающих. Вазопрессины же образуются только у млекопитающих. Аргинин-вазопрессин секретируется у представителей большинства млекопитающих, в то время как лизин-вазопрессин — лишь у некоторых парнокопытных — домашних свиней, диких кабанов, американских свиней (пекари), бородавочников и гиппопотамов. Интересно, что у бородавочников и гиппопотамов могут встречаться оба пептида, причем у гомозиготов содержится одна из форм, а у гетерозиготов — обе (Бентли, 1976). Если в постнатальном периоде у млекопитающих образуются только вазопрессины, то у эмбрионов некоторых видов (овцы, тюленя) может быть обнаружен и вазотоцин.

Гормоны вазопрессинового ряда, влияющие у всех позвоночных преимущественно на водный обмен и тонус сосудов, могут оказывать у представителей разных классов на эти функции противоположное по направленности влияние.

В группу окситоциновых нанопептидов входят окситоцин, мезотоцин, изотоцин (ихтиотоцин), глумитоцин, валитоцин и аспаратоцин, образующиеся в области паравентрикулярных ядер гипоталамуса.

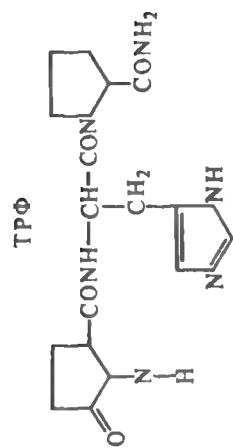
В отличие от гормонов ряда вазопрессина пептиды окситоцинового ряда содержат в боковой цепи, в 8-м положении, остаток одной из аминокислот — лейцина, изолейцина, глутамина или валина, в 3-м — изолейцина, а в 4-м — глутамина, серина или аспарагина. Очевидно, решающую роль в проявлении окситоциновых эффектов играет 8-й остаток аминокислоты боковой цепи и 3-й изолейциновый остаток петли. Все гормоны этой группы вызывают у млекопитающих стимуляцию сокращений матки и выделения молока во время акта сосания. Наиболее активен в этом плане окситоцин. Вместе с тем все они оказывают также некоторое гипертензивное и антидиуретическое действие, как и гормоны вазопрессиновой группы, но эти эффекты выражены примерно на два порядка слабее.

Оба ряда нейрогипофизарных пептидных гормонов возникли из общего предшественника — аргинин-вазотоцина на ранних этапах эволюции хордовых животных. Это соединение потенциально обладало способностью вызывать и вазопрессиновые, и окситоциновые эффекты, но проявляло в том или ином виде главным образом первые свойства. В процессе эволюции структура гормона подвергалась дивергенции: одна ветвь развивалась по линии усиления вазопрессиновых свойств, другая — окситоциновых. Этот процесс расхождения структуры и свойств двух рядов пептидов достиг наибольшей выраженности у млекопитающих.

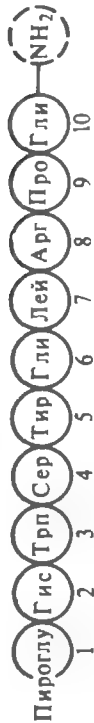
Анализ функциональных свойств различных участков пептидной цепи нейрогипофизарных гормонов показал, что за связывание их с циторецепторами соответствующих органов-мишеней ответственна кольцевая часть молекулы гормона и прежде всего аминокислота, стоящая в 3-м положении (Рюдингер и др., 1972). Очевидно, наличие в 3-м положении Фен обеспечивает наилучшее связывание пептидов преимущественно вазопрессиновыми рецепторами клеток экскреторных органов и артериол. Наличие в том же положении Иле обуславливает наибольшее сродство гормона к окситоциновым рецепторам клеток миометрия (гладкомышечного слоя матки) и миоэпителиальных образований молочных желез. Однако оба типа кольцевой части все же могут связываться, хотя и с разной степенью интенсивности, с обоими типами рецепторов и конкурировать друг с другом за связывание. По-видимому, структура всей 1-6-петли нейрогипофизарных пептидов ответственна за принципиальную возможность гормон-рецепторного взаимодействия, а остатки в 3-й позиции петли определяют силу данного взаимодействия с тем или иным типом рецепторов и специфику эффекта. Роль актона, по существующим представлениям, выполняют боковая цепь и остаток тирозина во 2-м положении (Бентли, 1976).

Рилизинг-факторы. Гетерогенное семейство РФ (либеринов и статинов) включает различные пептиды и дофамин, образующиеся, в частности, в областях мелкоклеточных ядер гипоталамуса. По-видимому, в высоких концентрациях норадреналин и АДГ также могут обладать РФ (КРФ)-активностью. Как уже отмечалось, РФ образуются также в других отделах мозга и некоторых периферических тканях. Существование этих гормонов было предсказано Хенси (1937) и Гаррисом (1949–1952) и показано исследованиями, проводившимися в 1955–1965 гг. главным образом в лабораториях Гарриса, Мак-Кэна, Гиллемина, Шэлли, Я.М. Кабака и др. Известны 15 РФ, участвующих в регуляции секреции гормонов аденогипофиза.

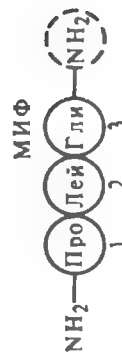
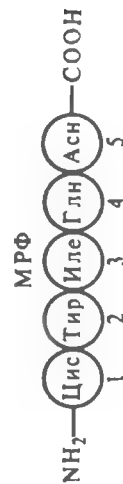
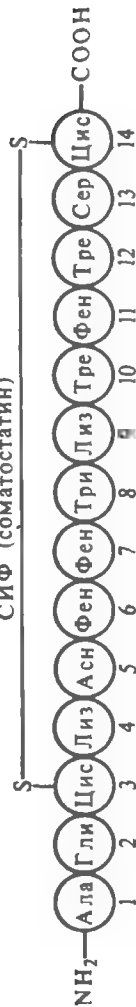
В 1970–1972 гг. группами Гиллемина и Шэлли была расшифрована первичная олигопептидная структура ТРФ, ЛГ/ФСГ-РФ, СИФ (соматостатина), МРФ, МИФ и впервые осуществлен полный синтез



ЛГ/ФСГ-РФ



СИФ (соматостатин)



ПИФ (3 фактора)

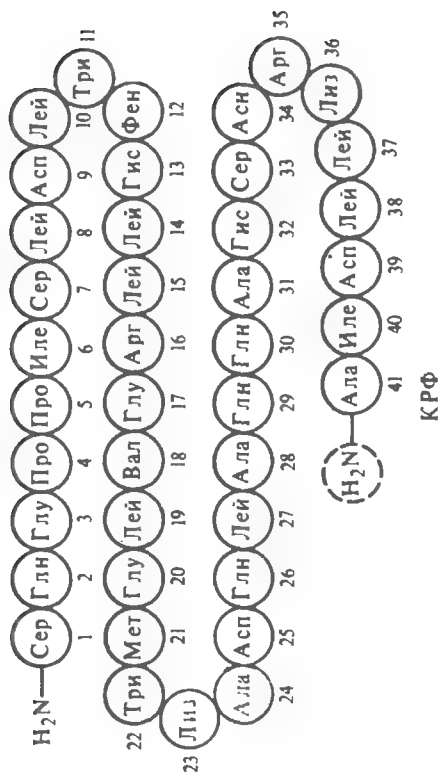
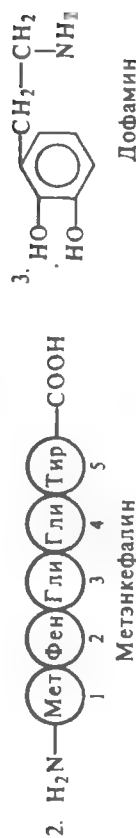
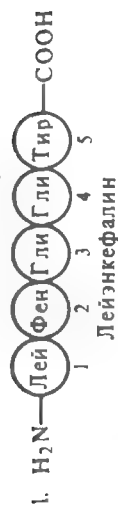


Рис. 15. Первичная структура некоторых релизинг-гормонов (пояснения см. в тексте)

этих факторов. Расшифрована также первичная структура и осуществлен синтез полипептидного КРФ и СТГ-РФ.

Названные РФ состоят из 3–44 аминокислотных остатков (рис. 15). Так, ТРФ и МИФ являются трипептидами, МРФ — пентапептид, ЛГ/ФСГ-РФ — декапептид, СИФ — тетрадекапептид. КРФ содержит 41 аминокислотный остаток, СТГ-РФ состоит из 44 остатков аминокислот.

Предполагают, что у млекопитающих МРФ и МИФ могут быть производными окситоцина: МИФ — боковой цепью, МРФ — лишенным кольцевой структуры и одного остатка цистеина, его N-концевым фрагментом. Следует отметить, что РФ не всегда характеризуются строго специфической направленностью действия. Так, ТРФ — стимулятор секреции не только ТТГ, но и ЛТГ, ЛГ-РФ стимулирует продукцию ЛГ и ФСГ. СИФ обладает широким спектром ингибирующих эффектов на эндокринные функции: он тормозит секрецию СТГ, ЛТГ, индуцированную секрецию ТТГ и ЛТГ передней долей гипофиза, выделение инсулина и особенно глюкагона поджелудочной железой, а также гормонов желудочно-кишечного тракта. Интересно, что СИФ образуется не только в гипоталамусе, но и в островковом аппарате поджелудочной железы. МИФ не только тормозит секрецию МСГ средней долей гипофиза, но и влияет на корковые и подкорковые структуры головного мозга. ТРФ — антидепрессант.

Взаимосвязи структуры РФ с их биологической активностью наиболее полно изучены для ТРФ и ЛГ/ФСГ-РФ. Исследования показали, что для связывания с рецепторами и проявления биологических эффектов ТРФ необходима целостность трипептидной структуры (Ривье и др., 1972; Юдаев, Утешева, 1976). По-видимому, имидазольное кольцо гистидина во 2-м положении молекулы играет важную роль во взаимодействии этого фактора с соответствующими рецепторами. Аналогичную роль выполняет имидазольное кольцо гистидина и в молекуле ЛГ/ФСГ-РФ. «Адресная» функция гистидинового остатка во 2-м положении декапептида усиливается, по-видимому, наличием Арг в 8-положении его молекулы. Актонная часть молекулы сосредоточена в основном на N-конце молекулы этого РФ и зависит от наличия Пироглу и Трп в положении 1 и 3. Показано, что для проявления эффектов ЛГ/ФСГ-РФ, как и ТРФ, важна определенная активная конформация молекул факторов, обусловленная внутримолекулярными связями. С-концевой глицинамид необходим для проявления биологической активности фактора, но может и тормозить ее, оказывая ингибирующее влияние на гормон-рецепторное взаимодействие.

Получены синтетические производные ЛГ/ФСГ-РФ, физиологическая активность которых может превышать активность нативного фактора на один-два порядка.

К числу идентифицированных РФ относятся также дофамин и пентапептиды лей- и метэнкефалины — опиоидные соединения мозга. Все эти факторы вместе с соматостатином составляют комплексный РФ-лактостатин, или ПИФ. Возможно, пептид нейромедин В — тиреостатин.

Ангиотензины — пептидные гормоны, образующиеся в крови и периферических тканях из крупномолекулярного белкового предшественника — прогормона, секретируемого печенью (ангиотензиногена), под влиянием специфических протеаз. Первичный продукт протеолиза неактивного ангиотензиногена — декапептид ангиотензин I (рис. 16). Из ангиотензина I за счет отщепления двух аминокислотных остатков с С-конца его молекулы образуется ангиотензин II — октапептид (Скеттс, 1958, 1968). Ангиотензины обладают выраженным вазопрессорным действием, стимулируют секрецию АДГ, а также являются специфическими регуляторами синтеза альдостерона корой надпочечников. При этом ангиотензин II приблизительно на порядок активнее ангиотензина I. Очевидно, два С-концевых аминокислотных остатка декапептида тормозят его биологическую активность. Функционально-структурный анализ молекулы ангиотензина II показал, что роль актона в ней, видимо, выполняют 1 — 3-трипептид, расположенный на N-конце, и 8-й (С-концевой) аминокислотный остаток. Роль же рецептор-связываемого локуса выполняет средний 3 — 6-тетрапептидный фрагмент молекулы.

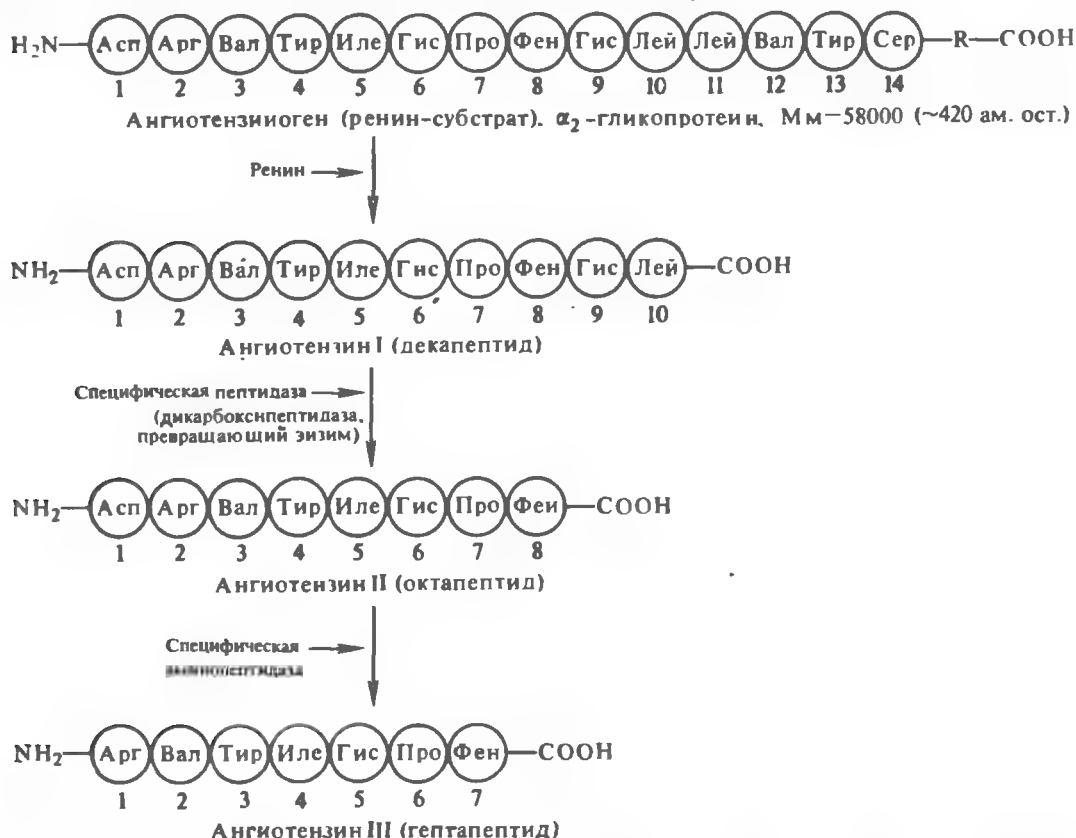


Рис. 16. Первичная структура ангиотензинов и их образование из предшественника

Вэйном (1974) обнаружен ангиотензин III, обладающий повышенным сродством к рецепторам коры надпочечников. Это гептапептид, образующийся из ангиотензина II путем отщепления от него N-концевого аспарагилового остатка.

Семейство АКТГ, МСГ и липотропина представлено четырьмя одноцепочечными пептидными гормонами, образующимися в аденогипофизе: α - и β -МСГ, АКТГ и β -липотропином. АКТГ может синтезироваться также плацентой и тканью легких в условиях хронической ее патологии и особенно при раке. Первые три гормона — олигопептиды, содержащие соответственно 13, 18 (у человека 22) и 39 аминокислотных остатка, а липотропин — небольшой белок, состоящий из 91–93 остатков аминокислот и имеющий молекулярную массу (М.м.) около 10 000. Структура АКТГ была впервые описана Ли с сотр. (1954), МСГ — Гаррисом с сотр. (1956, 1957), липотропина — Ли с сотр., (1965).

Эти гормоны, несмотря на различные аминокислотный состав, размеры молекул, физиологическую роль в организме, обладают общим у всех видов животных структурным компонентом, обуславливающим общность ряда их биологических свойств. Общим для структуры гормонов этого семейства фрагментом признан гептапептид, расположенный в различных участках пептидной молекулы гормонов (см. стр. 74).

В молекулах α -МСГ и АКТГ гептапептид локализован в 4–10-м положениях цепи, в β -МСГ — в 7–13-м положениях, в свином липотропине — в 47–53-м положениях, т.е. в середине молекулы. Интересно, что α -МСГ входит в состав молекулы АКТГ (остатки 1–13), а β -МСГ — в состав молекулы β -липотропина (остатки 41–58) (рис. 17, 18). Очевидно, присутствие идентичного для всех гормонов данной группы гептапептидного фрагмента определяет наличие у них таких важных общих функциональных свойств, как влияние на пигментацию меланоцитов (меланоцитстимулирующая активность) и жировой обмен в липоцитах (липотропная активность), стимуляция синтеза кортикостероидов в коре надпочечников и пролиферация ее клеток (кортикотропная активность). Кроме того, как было показано де Видом (1974, 1975), внутри отмеченного гептапептидного компонента имеется тетрапептид Мет-Глу-Гис-Фен, ответственный за регуляцию всеми гормонами семейства процессов формирования и особенно удержания долговременной памяти. Следует отметить, что наиболее важен для проявления этого эффекта трипептид Глу-Гис-Фен.

Таким образом, общность первичной структуры определенного участка пептидной цепи α - и β -МСГ, АКТГ и β -липотропина обуславливают у этих гормонов потенциальную возможность проявления четырех рядов активностей. Видимо, данный гептапептид является

α -МСГ :	Ацет-Сер ...	Мет-Глу-Гис-Фен-Арг-Трп-Гли ...	Вал (NH ₂)
(М.м.~1450)	1	4	13
β -МСГ :	Асп ...	Мет-Глу-Гис-Фен-Арг-Трп-Гли ...	Асп [животных]
(М.м.~2000)	1	7	18
	Ала ...	Мет-Глу-Гис-Фен-Арг-Трп-Гли ...	Асп [человека]
	1	11	22
АКТГ :	Сер ...	Мет-Глу-Гис-Фен-Арг-Трп-Гли ...	Фен
(М.м.~4000)	1	4	39
β -Липотропин :	Глу	Мет-Глу-Гис-Фен-Арг-Трп-Гли ...	Гли
(М. м.~10000)	1	47	53
			91

Гептапептидный "актон"

(АКТГ, МСГ, -липотропная активности)

Общий структурный фрагмент в молекулах МСГ, АКТГ и β -липотропина

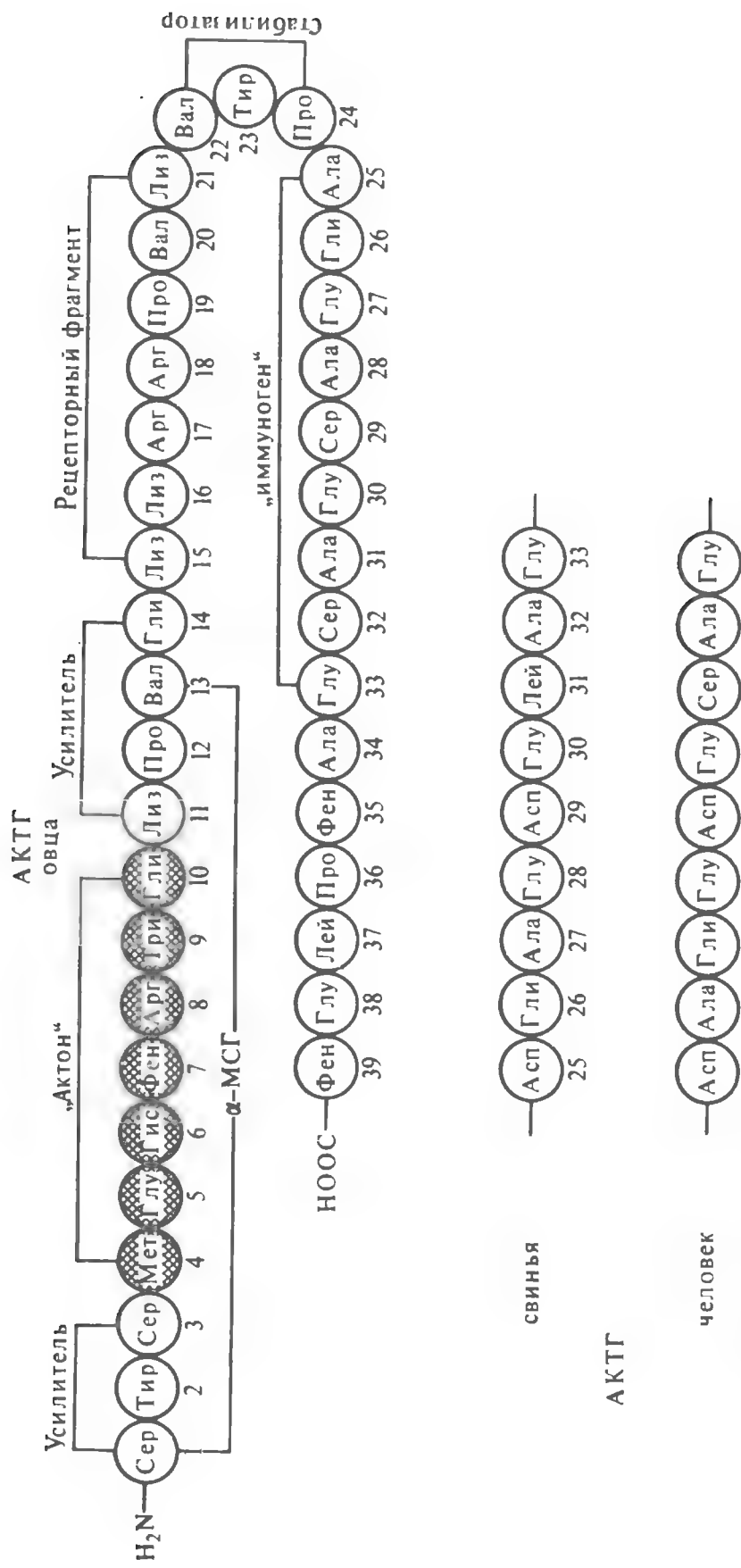


Рис. 17. Первичная структура АКТГ и функционально-структурная организация его молекулы: фрагмент 18-39 — регулятор секреции инсулина (РСИ, или СІРР)

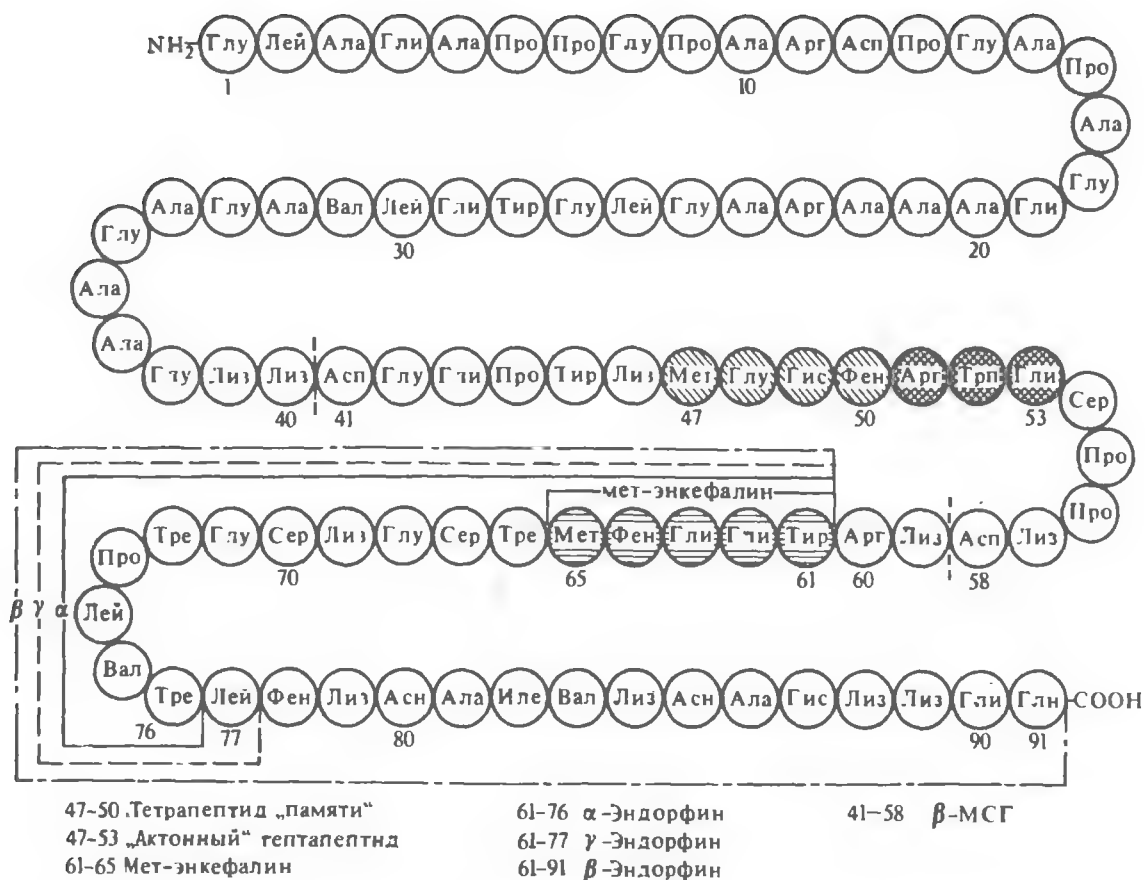


Рис. 18. Первичная структура β-липотропина свиньи и функционально-структурные компоненты его молекулы

актоном гормонов. Возможно, он был в эволюции общим предшественником гормонов этого семейства.

Вместе с тем каждое соединение, входящее в состав вышеназванного семейства, представляет особый гормон, выполняющий специфическую физиологическую роль. Так, α- и β-МСГ — физиологические регуляторы пигментации покровных тканей, а также координаторы формирования кратковременной памяти, условных рефлексов избегания, пищевых рефлексов и стимуляторы натрийуреза. АКТГ специфически контролирует функцию коры надпочечников. Липотропин влияет на жировой обмен и некоторые другие процессы. Остальные же эффекты гормонов являются как бы побочными.

Сохраняя способность проявлять все виды биологической активности, закодированные в гептапептидном фрагменте, каждый гормон приобретает способность наиболее выражено реализовать одну из них. Такое «специализированное» усиление одного из функциональных свойств обусловлено другими участками пептидной цепи гормонов, которые как бы адаптируют действие актона на определенные типы реагирующих клеток, обеспечивают избирательность, направленность его действия. В результате внутримолекулярного взаи-

модействия различных функциональных фрагментов полипептидной цепи и возникает основная специфическая активность того или иного гормонального пептида, наиболее полно проявляющаяся при их физиологических концентрациях. Так, кортикотропная активность АКТГ примерно на порядок выше, чем у МСГ, и на два порядка выше, чем у липотропина. И наоборот, меланоцитстимулирующее действие α - и β -МСГ значительно выше, чем у АКТГ. В известном смысле исключением является липотропная активность β -липотропина: у МСГ, и особенно АКТГ, она выше. Сам же липотропин обладает низкой АКТГ- и МСГ-активностями.

Наиболее подробно изучена функциональная роль различных фрагментов полипептидной цепи молекулы АКТГ (Ли и др., 1968; Буассонас, 1968). Как уже отмечалось, фрагмент 4–10 является актоном (см. рис. 17). N-концевой трипептидный участок 1–3 и трипептид 11–13 выполняют, по-видимому, роль усилителей МСГ-активности молекулы. Особое значение для проявления специфически направленной кортикотропной активности имеет гептапептид 15–21 и особенно тетрапептид 15–18. Этот фрагмент ответственен за специфическое связывание молекулы АКТГ рецепторами адrenaловой коры. Было установлено, что синтезированный нанодекапептид 1–19 обладает почти полной активностью адренокортикотропного гормона, но его эффективность в организме кратковременна из-за низкой стабильности молекулы пептида. Эффекты же фрагмента 1–24 полностью идентичны эффектам АКТГ как по биологической активности, так и по продолжительности его действия в организме. Очевидно, фрагмент молекулы гормона 20–24 является стабилизатором функционально активных ее участков, защищая их от действия экзопептидаз.

Установлено, что N-концевой пептид 1–24 одинаков у всех изученных видов позвоночных. Вместе с тем C-концевой «хвост» цепи АКТГ (особенно участок 25–33) достаточно вариabелен у разных видов животных и обуславливает, следовательно, иммунологическую активность гормонов. Возможно, что именно этот фрагмент ответствен за развитие нежелательных иммунных реакций, наблюдающихся в клинике и эксперименте при введении гетерологических (чужеродных) препаратов АКТГ. Поэтому в клинической и экспериментальной практике предпочитают использовать вместо препаратов нативного 39-членного гормона синтетический полипептид, представляющий собой 1–24-фрагмент АКТГ (препарат синактен).

АКТГ и липотропин — не только самостоятельные гормоны, но и предшественники других гормонов. Так, из АКТГ, по-видимому, могут образоваться по крайней мере два гормона: α -МСГ (1–13-фраг-

мент АКТГ) и стимулятор секреции инсулина островковым аппаратом поджелудочной железы (18–39-фрагмент АКТГ). Таким образом, в молекуле АКТГ потенциально содержатся несколько актонных и адресных структур, причем вспомогательный фрагмент цельной молекулы АКТГ, по-видимому, входит в состав функционально активного 18–39-гормона (Белофф-Чейн и др., 1976).

При анализе первичной структуры β -липотропина как прогормона были получены интересные данные. Выше говорилось о том, что цельная молекула липотропина гипофиза обладает рядом гормональных свойств, хотя и слабо выраженных. Липотропин в целом — это, по существу, ослабленный АКТГ и МСГ. Однако оказалось, что в составе молекулы липотропина наряду с β -МСГ и тетрапептидом памяти, расположенными в середине молекулы, ближе к ее С-концу локализованы фрагменты, которые при отщеплении проявляют особую биологическую активность (см. рис. 18). Они вызывают, в частности, выраженные морфиноподобные (опиоидные) эффекты в мозге — обезболивание, снятие ощущения страха и др. Эффекты опиоидных фрагментов липотропина и морфина реализуются через общие опиатные рецепторы нейронов и снимаются общими для опиоидов и опиатов специфическими антагонистами типа налоксона. Упомянутые фрагменты липотропина обнаружены в разных отделах мозга. После инъекции липотропина их концентрация в мозге закономерно возрастает. Морфиноподобные олигопептиды мозга представлены следующими отщепляемыми фрагментами липотропного гормона: пентапептидом (61–65) — метэнкефалином, олигопептидом (61–91) — β -эндорфином (наиболее активный опиоид) и включенными в него фрагментами (61–76) и (61–77) — α - и γ -эндорфинами (Хьюс, 1975; Костерлиц, 1976; Снайдер, 1976). Помимо этого, к эндогенным опиоидам, не связанным с липотропином, относятся аналог метэнкефалина лейэнкефалин (на N-конце лейцил вместо метионила) и его предшественник динорфин (17-членный пептид). Энкефалины и эндорфины могут служить РФ одних гормонов и регуляторами секреции РФ других, будучи нейротрансмиттерами или нейромодуляторами. Липотропин — также источник β -МСГ и пептида памяти.

Глюкагон и гормоны желудочно-кишечного тракта (энтеринавая система). Эти гормоны — олигопептиды (17–43 аминокислотных остатка), образуются эндокринными клетками желез желудочно-кишечного тракта и так или иначе связаны с процессами питания (Уголев, 1975, 1978). Гормоны данного семейства не только объединяются олигопептидной природой и местом образования, но и имеют некоторые сходные функции. Среди гормонов желудочно-ки-

шечного тракта можно выделить ряды, внутри которых гормоны имеют существенное структурное сходство, общие биологические свойства и которые, по-видимому, произошли от общего гормонального предка.

Один из рядов объединяет глюкагон (панкреатический и гастроинтестинальный), энтероглюкагоны, секретин, ВИП и ГИП, в разной степени стимулирующие секрецию глюкозы печенью, липолиз в жировой ткани, инсулиновую активность поджелудочной железы и сокращение сердечной мышцы (Сэд и др., 1971).

Глюкагон — 29-членный олигопептид (рис. 19) с М.м. ~3500, образуется в α -клетках островкового аппарата поджелудочной железы, а также в желудочно-кишечном тракте и выполняет важную роль прежде всего в регуляции углеводного и жирового обменов. Химическая структура его была впервые расшифрована Штаубом с сотр. (1955) и Бромером с сотр. (1956, 1957). Анализ функциональной роли различных фрагментов молекулы глюкагона показал, что и для связывания его рецепторами реагирующих клеток, и для инициации эффектов необходима целостность его 1–27 последовательности с N-конца. При этом важная роль в проявлении эффектов гормона принадлежит аминоконцевой Гис¹, а в связывании с рецепторами — фрагменту 2–27. Однако Гис¹ значительно усиливает гормон-рецепторное взаимодействие. Дипептид 28–29, видимо, «вспомогательный» фрагмент. Структура глюкагона идентична или близка у представи-

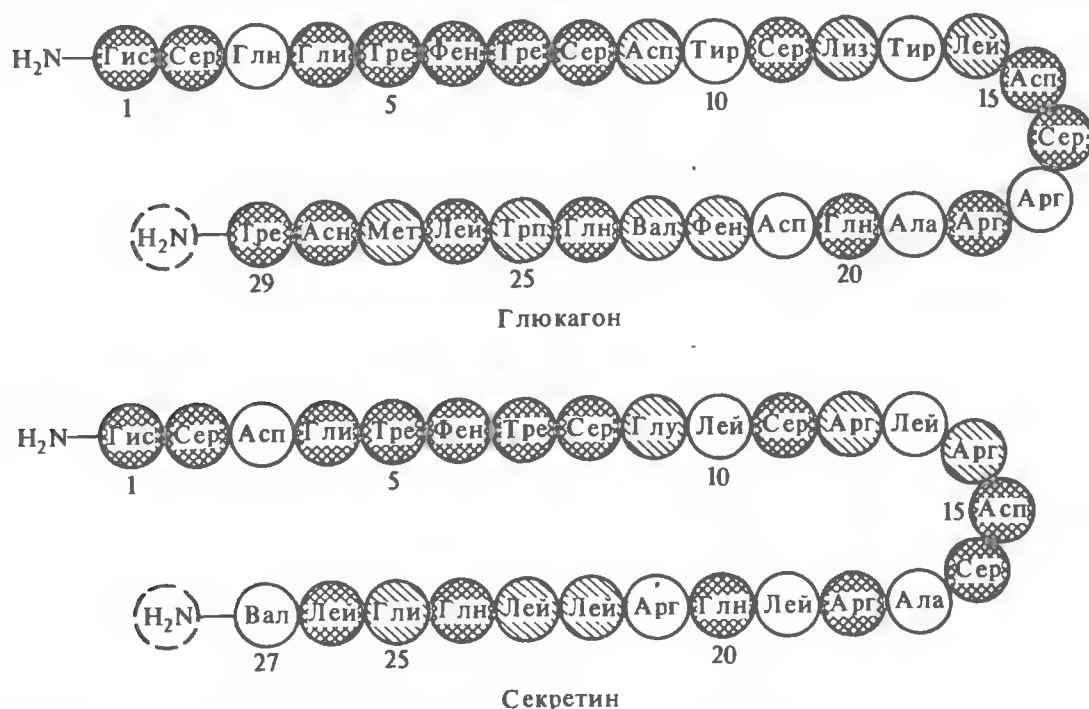


Рис. 19. Первичная структура глюкагона и секретина свиньи:

двойной штриховкой изображены аминокислотные остатки, занимающие в двух гормонах одинаковое положение; заштрихованы гомологичные остатки

телей почти всех классов позвоночных. Лишь глюкагон рыб существенно отличается от гормона других классов и неэффективен у млекопитающих.

В кишечнике наряду с глюкагоном есть ряд глюкагоноподобных веществ — энтероглюкагонов, близких по структуре и некоторым свойствам к глюкагону.

Секретин — гормон, образующийся в верхнем отделе тонкого кишечника, а также в D-клетках поджелудочной железы и выполняющий в основном роль регулятора секреции ее сока (Бейлисс, Старлинг, 1902). Секретин наряду с другими олигопептидами найден в головном мозге (Ашмарин, 1978). По химической структуре он 27-членный олигопептид, в котором первые 16 аминокислотных остатков с N-конца почти полностью повторяют 1–16 аминокислотную последовательность молекулы глюкагона, а в C-концевой его части, как и в глюкагоне, преобладают гидрофобные остатки. Вызывая ряд общих с глюкагоном эффектов, секретин связывается с особыми рецепторами реагирующих клеток, не связывающими глюкагон. Последний в свою очередь взаимодействует со специальными рецепторами, не связывающими секретин.

ВИП — гормон того же ряда (28-членный олигопептид), наряду с другими функциями регулирует тонус сосудов и имеет общие рецепторы с секретинном, а не с глюкагоном.

ГИП состоит из 43 аминокислотных остатков, 15 из которых в фрагменте 1–26 с N-конца почти одинаковы с глюкагоном, а 9 — с секретинном.

Другой ряд гормонов включает гастрин и панкреозимин.

Гастрин образуется в желудке и стимулирует преимущественно кислую желудочную секрецию. Это олигопептид, состоящий из 17 аминокислотных остатков (рис. 20).

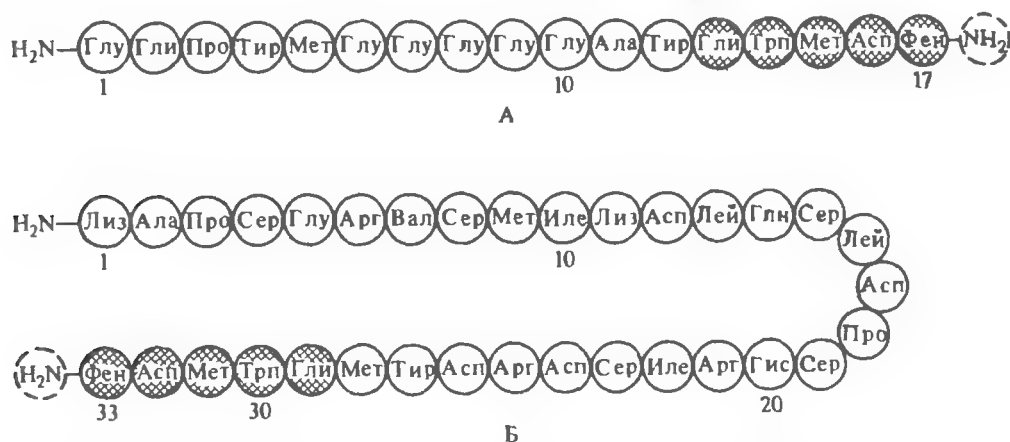


Рис. 20. Первичная структура гастрина (А) и панкреозимина (Б) свиньи: штриховкой обозначен пентапептид, общий для А и Б

Панкреозимин — интенстинальный 33-членный пептид, регулирующий в основном панкреатическую секрецию и желчеотделение. Его С-концевой октапептид обладает полной активностью всего гормона, а С-концевой пентапептид идентичен С-концевым последовательностям гастрина. Этот пентапептид (пентагастрин) способен, хотя и с меньшей силой, воспроизводить эффекты гастрина. К этому же ряду гормонов можно отнести и панкреатический гормон птиц — линейный пептид, состоящий из 36 аминокислотных остатков.

Инсулин и его гомологи. Инсулин — двухцепочечный полипептид, образуется β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, а также слюнных желез, состоит из 51 аминокислотного остатка и имеет М.м. ~6000. Его короткая цепь А состоит из 21 остатка аминокислот, а более длинная цепь В — из 30 остатков (рис. 21). Обе цепи связаны между собой двумя дисульфидными мостиками (7–7 и 20–19). Цепи инсулина кодируются одним геном, который обуславливает синтез первично крупного одноцепочечного белка-предшественника, из которого затем выщепляются обе цепи инсулина (см. гл. 4).

Инсулин как гормон был открыт Соболевым (1902) и препаративно выделен Бантингом и Бестом (1921). Его первичная химическая структура была расшифрована Сэнгером (1953), а пространственная структура — Ходжкин (1972). Инсулин найден у представителей всех классов позвоночных; более чем у 20 видов изучена его первичная структура, строение которой сходно. Наибольшие видовые различия обнаружены в 8–10-й позициях цепи А и 30-м положении цепи В. Инсулин рыб отличается от гормона млекопитающих по 15 или более аминокислотным остаткам. В отличие от большинства других видов животных у некоторых рыб, а также крыс и мышей одновременно образуются два вида инсулина, различающихся несколькими аминокислотными остатками и кодируемых двумя различными генами.

Инсулин и его аналоги выявлены в некоторых микроорганизмах, в клетках ряда растений и беспозвоночных животных.

Осуществлен полный химический и молекулярно-биологический синтез инсулина человека. Синтез, основанный на методах генной инженерии, уже внедрен в промышленное производство.

Инсулин — важнейший регулятор основных видов межклеточного обмена, он стимулирует в разных тканях синтез гликогена и утилизацию глюкозы, синтез белков и жиров. Анализ функциональной роли структурных элементов его молекулы показал, что каждая цепь в отдельности биологической активностью не обладает. Для проявления биологической активности необходима жесткая про-

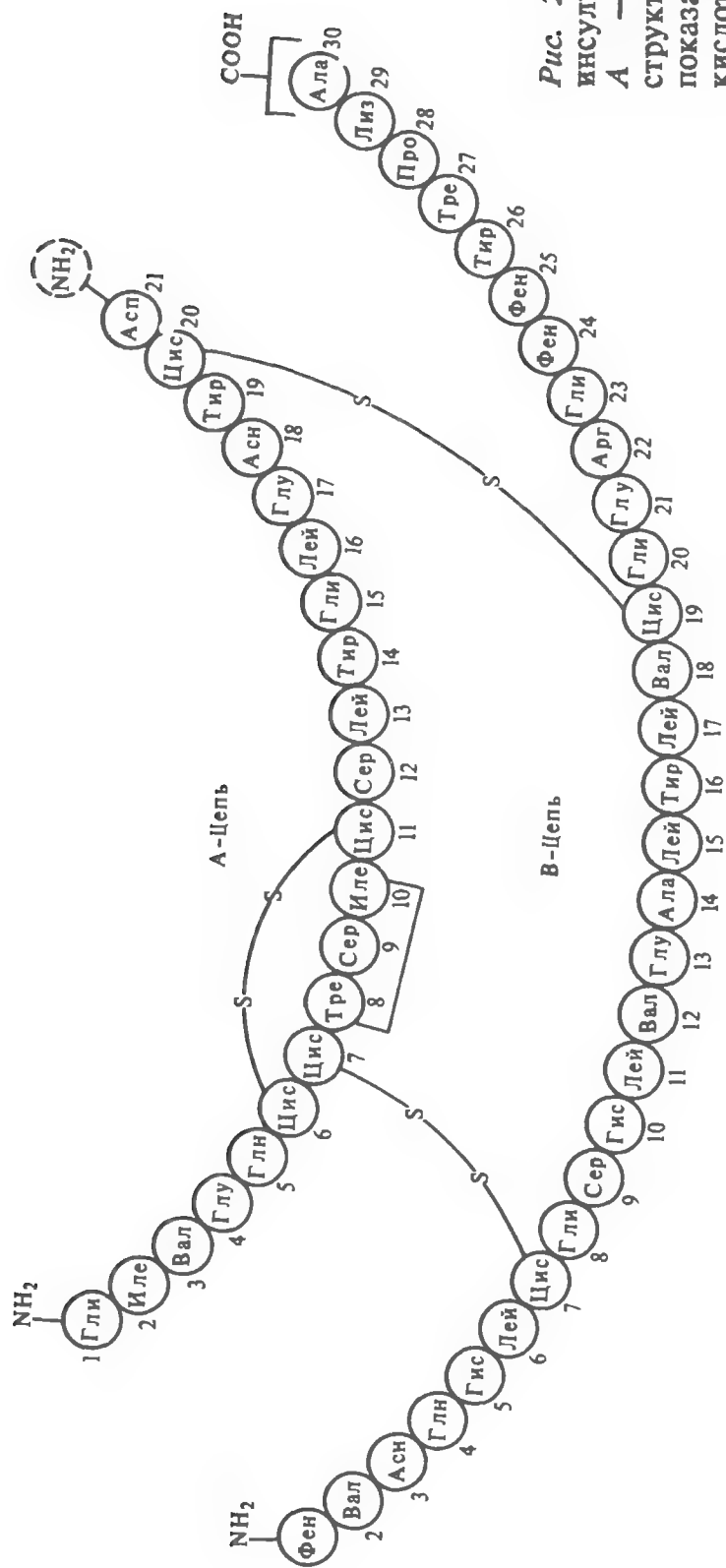
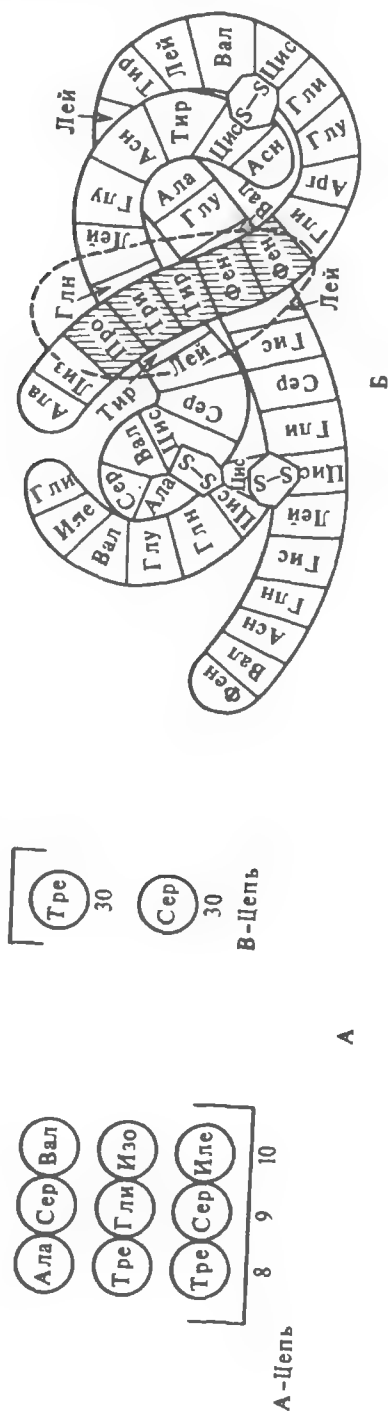


Рис. 21. Структура инсулина свиньи. А — первичная структура (внизу показаны аминокислотные остатки, варьирющие у разных видов млекопитающих); В — пространственная структура:

шириковой выделен фрагмент молекулы, имеющий особое значение для проявления биологических и иммунологических свойств гормона



странственная конфигурация его двухцепочечной молекулы, закрепленная двумя дисульфидными мостиками, которые соединяют цепи А и В, а также внутренним дисульфидным мостиком 6–11 цепи А (рис. 21, А). Считается, что С-концы цепей А и В находятся вблизи друг от друга, образуя гидрофобный центр, богатый ароматическими аминокислотами (рис. 21, В). Возможно, этот центр имеет первостепенное значение для проявления биологической активности инсулина. Предполагается также, что для связывания клеточными рецепторами специфическое значение имеет 24–29-я С-концевая часть цепи В.

Релаксин — гормон яичников и плаценты, имеет близкий к инсулину общий план строения. Его молекула также состоит из двух цепей (А и В), связанных двумя дисульфидными мостиками, причем цепь А содержит внутренний дисульфидный мостик, она имеет 22 аминокислотных остатка (вместо 21 у инсулина), а цепь В — 26. Несмотря на то, что оба гормона имеют общий план строения, первичная структура их цепей существенно различается. Это, по-видимому, и обуславливает различную направленность их эффектов. Релаксин — гормон родов у млекопитающих, обуславливающий лизис хряща лонного сращения тазовой кости, расслабление связок малого таза, раскрытие шейки матки и т.д.

Инсулиноподобные ростовые факторы (ИРФ-I и ИРФ-II) — белковые гистогормоны, принадлежащие по первичной структуре и ряду свойств к семейству инсулина. В структурном плане они наиболее близки к биосинтетическому предшественнику инсулина проинсулину (см. гл. 4). ИРФ-I (соматомедин С) состоит из 70 аминокислотных остатков (М.м. 7649), ИРФ-II — из 67 аминокислотных остатков (М.м. 7471). Оба ИРФ близки по строению, содержат 3 дисульфидных мостика, их N-концевые фрагменты гомологичны В-цепи инсулина, а ближе к С-концу в них содержится последовательность, гомологичная А-цепи инсулина (Хьюбель, 1984). Оба фактора обладают инсулиноподобной и ростовой активностями. при этом ИРФ-I, действующий через собственные рецепторы (IP), оказывает преимущественно ростовые эффекты в постэмбриональном онтогенезе организма; ИРФ-II, действующий через особые рецепторы (IIP), вызывает более сильные инсулиноподобные эффекты (повышение проницаемости ряда клеток к глюкозе и аминокислотам) в основном в эмбриогенезе. ИРФ-I — важнейший посредник и усилитель системных эффектов СТГ, а ИРФ-II, по-видимому, плацентарного ХСМ (Ван Вик, 1984). В сверхфизиологических концентрациях инсулин может воспроизводить эффекты ИРФ-I через IP. Вместе с тем оба ИРФ, но особенно ИРФ-II могут в больших дозах воспроизводить в жировой ткани эффекты инсулина через рецепторы последнего.

Гормоны тимуса — семейство одноцепочечных олигопептидных гормонов, регулирующих лимфопоз. иммунные процессы, а также интенсивность линейного роста тела, развитие гонад, процессы нервно-мышечной передачи (Голдстейн, 1975; Лоу, Голдстейн, 1979). *Тимозин I* (М.м. ~2600) и *тимозин II* (М.м. ~3400) стимулируют иммунокомпетентность Т-лимфоцитов и их пролиферацию. *Тимопоэтины I и II* (М.м. ~5500) — индукторы ряда свойств Т-клеток и ингибиторы нервно-мышечной передачи. *Гомеостатический гликопептид* (М.м. ~2000) — синергист СТГ в отношении ростовых процессов. *Гуморальный фактор тимуса* (М.м. ~3200) — активатор ответных реакций Т-клеток на антигены. Кроме того, в тимусе найдено особое стероидоподобное соединение — *тимостерин*, оказывающее множественные регуляторные эффекты на лимфоидную ткань.

Первичная структура олигопептидов тимуса полностью расшифрована, некоторые гормоны синтезированы. Интересно, что все тимозины ацетилированы с N-конца.

Атриопептиды. Эта группа гормонов — пептиды, образующиеся в миокарде, преимущественно в предсердиях, представлена двумя гормонами: атриальным натрийуретическим фактором (АНФ) и кардиодиллатином. Они биосинтезируются из общего предшественника, включающего 151 аминокислотный остаток (Де Болд и др., 1981, 1983). АНФ состоит из 28 остатков аминокислот (М.м. 3000) и обладает способностью: усиливать экскрецию Na^+ и общий диурез, снижать артериальное давление. Кардиодиллатин включает в себя 67 аминокислотных остатков (М.м. 6400) и оказывает также гипотензивное действие, вызывая вазодилатацию.

Полипептидные гормоны, регулирующие кальциевый и фосфорный обмен. К этим гормонам относятся паратгормон и кальцитонин. Первый из них образуется в паращитовидных железах и повышает количество Са в крови; второй — образуется в особых С-клетках, расположенных в щитовидной железе (у большинства млекопитающих) или в особых ультимобранхиальных тельцах (у многих представителей других классов позвоночных), и вызывает гипокальциемический эффект.

Паратгормон — одноцепочечный полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков, с М.м. ~9500 (рис. 22, А). Его первичная структура была описана впервые Аурбахом (1970, 1972). Гормон разных видов животных незначительно отличается по последовательности аминокислотных остатков. N-концевые фрагменты 1–34 и даже 1–29 обладают значительной биологической активностью, хотя и менее выраженной. Вместе с тем 2–34-фрагмент этой активностью не обладает. По-видимому, N-концевой аланин важен

Остальные 23 остатка могут варьировать в различных позициях молекулы гормона. Несмотря на это, биологическая активность его приблизительно одинакова (Поттс и др., 1972).

У лосося обнаружены три формы 32-членного кальцитонина, отличающиеся аминокислотными остатками в пяти положениях и имеющие те же концевые аминокислоты, что и кальцитонин млекопитающих. Биологическая активность лососевого гормона для млекопитающих оказалась примерно на порядок выше, чем активность собственного. Такая ситуация в эндокринологии встречается редко: обычно гормон животных, находящихся на более низкой ступени эволюции, обладает меньшей эффективностью при испытании на высокоорганизованных животных.

Показано, что для проявления гипокальциемической активности кальцитонина необходима целостность всей его молекулы. Предполагается, что наибольшее значение для реализации его активности имеет 1–7 или 1–9 N-концевая последовательность. (Булатов, 1976). Кальцитонин и его 16–21-фрагмент — анальгетики.

Семейство СТГ, пролактина и хорионического соматоматомотропина. Гормоны этого семейства — простые, исходно мономерные белки. Они существуют в организме не только в формах мономеров, но и в различных посттрансляционных вариантах гомодимеров и гомополимерных агрегатов. Мономерные, наиболее активные формы этих гормонов кодируются родственными генами, состоят из 176–200 аминокислотных остатков, их М.м. ~20–23 кД. Структура гормонов была впервые расшифрована Ли с соавт. (1970–1972) и Наялом (1973). В линейной структуре всех гормонов имеются близкие (гомологичные) или даже одинаковые последовательности. Наиболее близки по первичной структуре СТГ и плацентарный гормон (ХСМ), отличающиеся друг от друга у человека только по 29 аминокислотным остаткам. Пролактин (ПЛ, ЛТГ) же имеет с этими гормонами 25% гомологий (рис. 23, 24). Каждый гормон семейства и особенно СТГ отличаются по первичной структуре у разных видов позвоночных (до 40% последовательностей).

Имея определенное структурное сходство, все представители семейства обладают общностью биологических свойств: все они в той или иной степени проявляют ростовую, анаболическую, гипергликемическую, липолитическую, лактогенную, нейротропную активности и избирательно регулируют множество функций печени. Наибольшей ростовой и анаболической активностями обладает СТГ, лактогенной — ПЛ. ХСМ, несмотря на большее структурное сходство с СТГ, значительно активнее как лактоген, нежели как ростовой фактор.

ПЛ наряду с перечисленными свойствами вызывает и ряд других специфических для него эффектов: тормозит процессы дифференцировки (особенно у низших позвоночных), стимулирует проявление материнских инстинктов, повышает чувствительность гонад к гонадотропинам, является осморегулятором у рыб и т.д.

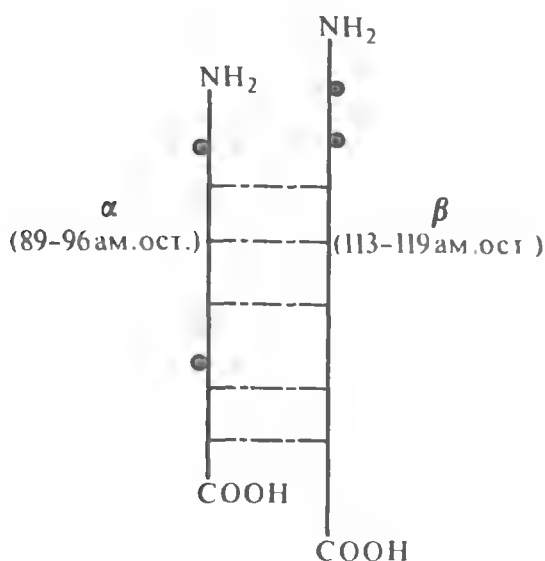
СТГ оказывает свои специфические эффекты на клетки разного типа не только сам, но и с помощью ряда парагормональных посредников (ИРФИ и др.), дополняющих и усиливающих его действие. Кроме того, молекула СТГ, по-видимому, воспроизводит прямые и опосредованные влияния предварительно расщепляясь на фрагменты с различной биологической активностью (см. рис. 23). Так, основной вклад в ростовое и нейротропное действие гормона оказывает его фрагмент 77–107, в липолитическое и инсулиноподобное — фрагмент 31–44, в гипергликемическое — фрагмент 45–76 (Булатов, 1989). Интересно, что в отличие от доминирующей мономерной формы СТГ 22 кД, его природная усеченная форма 20 кД, в которой отсутствуют остатки аминокислот 32–46, не обладает липолитическими свойствами. Установлено, что обе формы СТГ кодируются одним геном, но образуются в результате альтернативного сплайсинга его пре-мРНК (см. гл. 4).

Особый интерес представляет собой ярко выраженная видоспецифичность эффектов СТГ, практически уникальная среди гормонов. Так, СТГ различных видов животных неэффективен для человека, а гормон роста человека неэффективен для многих видов животных. Причиной видовой специфичности действия СТГ является не только значительные межвидовые различия в структуре гормона. Многие гормоны, в частности кальцитонины, гетерогенны по своему строению, но их эффективность для различных видов от этого принципиально не изменяется. Главная причина видоспецифичности эффектов СТГ заключается, по-видимому, в строгой видовой специфичности сродства рецепторов к структуре ростового гормона данной группы видов. Единственный известный вид животных, реагирующий на все гетерологичные СТГ — крыса. Восприимчивость крысы к гетерологичным гормонам роста объясняется наличием у этого вида множественных форм рецепторов СТГ, взаимодействующих с различными по структуре гормонами.

Эффекты ХСМ, лактогенные и общеметаболические, осуществляются при участии ИРФИ (см. выше).

Гликопротеиновые гормоны. Данное семейство включает в себя прежде всего гипофизарные ЛГ, ФСГ, ТТГ и хорионический гонадотропин (ХГТ, или ХГ), а также ингибин (фолликулостатин) гонад. Их М.м. ~30 кД. Это сложные белки — гликопротеины, содержащие наряду с полипептидной цепью углеводные группы.

Последние составляют 15–30% массы всей гликопротеиновой молекулы гормонов. Структура названных гормонов была впервые проанализирована Пирсом (1971) и Ли (1972–1974). Оказалось, что все они — димерные белки, состоящие из двух неодинаковых гликопептидных субъединиц, по-видимому, кодируемых двумя разными генами. Одна из них — более короткая α -субъединица во всех четырех гормонах у разных видов животных, состоит из 89–96 остатков аминокислот, двух углеводных остатков и мало вариативна по составу. Вторая — более длинная β -субъединица — значительно вариативнее по составу, содержит 113–119 аминокислотных остатков и 1–4 углеводных радикалов (рис. 25). α - и β -Субъединицы

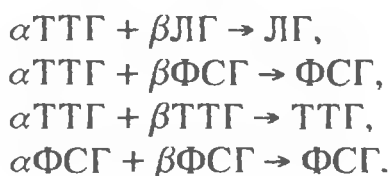
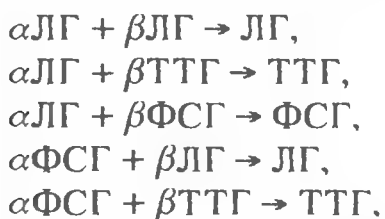


связаны между собой нековалентно, по-видимому, при участии остатков тирозина обеих цепей. Показано, что каждая субъединица в отдельности не проявляет биологической активности. После экспериментально вызванной диссоциации субъединицы спонтанно

Рис. 25. Схема димерной структуры гликопротеиновых гормонов:

точками изображены углеводные радикалы, пунктиром — нековалентные связи, ам. ост. — аминокислотные остатки

реассоциируют между собой и их активность полностью восстанавливается. При этом можно провести искусственную гибридизацию α и β -цепей разных гормонов. Эксперименты по перекрестному связыванию субъединиц показали, что тип биологической активности димера целиком определяется типом (происхождением) β -субъединицы, которая по первичной структуре в разных гормонах значительно больше отличается, чем α -:



Таким образом, специфика эффекта гликопротеиновых гормонов определяется характером β -субъединицы, однако возможность любого из специфических эффектов реализуется лишь при условии ассоциации β -цепи с любой α -цепью (Пирс и др., 1971; Ли и др.,

1973). По существующим данным, β -субъединица димера локализована преимущественно внутри его молекулы и покрыта сверху α -цепью. Последняя защищает β -цепь от действия протеаз и тем самым стабилизирует ее в процессе транспортировки от эндокринных желез к местам действия. По-видимому, специфическое сродство гормонов к соответствующим рецепторам определяется β -субъединицей, причем прежде всего отличающимися участками ее пептидной цепи. Актонные свойства молекулы гормонов этого семейства, возможно, локализованы в гомологических участках β -цепи и С-концевой части α -цепи.

Следует отметить, что ЛГ гипофиза и плацентарный ХГТ близки по структуре обеих цепей. Эти гормоны стимулируют биосинтез половых стероидов в гонадах и плаценте, кроме того, они способны вызывать овуляцию. ФСГ повышает чувствительность гонад к ЛГ, стимулирует сперматогенез и активность клеток Сертоли, в частности, продукцию ингибина. ТТГ — главный стимулятор щитовидной железы.

К гликопротеиновым гормонам, имеющим субъединичное строение, относятся также секретируемые гонадами гормоны семейства ингибина — сам ингибин, активин (другое название «фолликулостимулин»), ФРМК. В состав этого семейства, кроме того, входит группа филогенетически консервативных ростовых факторов (в частности, трансформирующий ростовой фактор типа β), экспрессирующихся в период органогенеза эмбриональной стадии развития. Данные соединения представляют собой гетеродимеры с М.м. 30–70 кД. Существует два варианта ингибина, отличающихся по строению β -цепи (α, β_A ; α, β_B). Активин построен из двух различных β -цепей ингибина (β_A, β_B). Ингибин избирательно подавляет, а активин стимулирует секрецию ФСГ гипофизом. Кроме того, эти гормоны участвуют в регуляции эритроидной дифференцировки, оказывают паракринные влияния на рост и развитие фолликулов, а также являются модуляторами ароматизации андрогенов в клетках гранулезы яичников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндокринная система представлена в животном организме совокупностью специализированных эндокринных желез, гуморально осуществляющих централизованную системную координацию и интеграцию основных процессов жизнедеятельности организма с помощью продуцируемых ими специфических сигнальных веществ — гормонов. Гормоны в отличие от других типов межклеточных гу-

морально действующих сигнальных соединений (информонов) характеризуются, с одной стороны, дистантностью физиологического действия, с другой — образованием в специализированных эндокринных клетках. Вместе с тем гормоны, как и остальные информоны, реализуют свое физиологическое действие на реагирующую клетку исключительно с помощью ее особых узнающих структур — циторцепторов, сопряженных с системами внутриклеточного контроля метаболических процессов.

Рассмотрение функционально-структурной организации эндокринной системы показывает следующее. Во-первых, она включает два типа клеточных элементов: нейросекреторные (филогенетически наиболее древние) и эпителиальные. Во-вторых, эндокринные клетки разного типа могут составлять целый орган (щитовидная железа, надпочечники, гипофиз и др.), но могут быть и лишь отдельными в него включениями (поджелудочная железа, гонады, гипоталамус и др.). При этом в обоих случаях эндокринная железистая ткань может быть представлена как преимущественно гомогенной популяцией эндокринных клеток (щитовидная железа, околощитовидные железы и др.), так и гетерогенной популяцией (гипофиз, надпочечники и др.). В-третьих, понятие эндокринная функция не исчерпывается функцией соответствующей железы, специфически продуцирующей данный гормон или группу гормонов. Каждая эндокринная функция представляет сложноорганизованную систему, состоящую из ряда специфических, взаимосвязанных компонентов (подсистем), включая биосинтез и секрецию гормона, механизмы их регуляции и саморегуляции, процессы специализированного транспорта гормонов в крови, ферментативный метаболизм на периферии, взаимодействие с клеточными рецепторами реагирующих клеток. Взаимосвязь между различными эндокринными функциями, как и взаимодействие эндокринной системы с другими сигнальными системами организма (нервной, иммунной, тканевой), может реализоваться на уровне любого компонента организации эндокринной функции.

По химической природе гормоны подразделяются на 4 основных класса: 1) стероиды; 2) производные полиеновых жирных кислот; 3) производные аминокислот; 4) белково-пептидные соединения. Кроме того, у беспозвоночных животных гормоны могут быть производными жирных кислот и пуринов. Представители каждого класса гормонов имеют общие черты эволюции, физико-химические и биологические свойства и пути метаболизма. Строение микромолекулярных гормонов в филогенетическом плане достаточно консервативно. Строение же белково-пептидных гормонов подвергалось в эволюции

существенным изменениям. Вместе с тем эволюционировали не только и часто не столько структуры гормональных молекул, сколько их физиологические функции.

Биологическая активность гормонов обусловлена комплементарным соответствием структуры определенных функциональных участков их молекул структуре молекул циторецепторов и способностью гормон-рецепторного комплекса включать действие гормонов на клетки.

Раздел II

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ, БИОДИНАМИКА И БИОКИНЕТИКА ГОРМОНОВ

В этой части книги представлены данные об основных звеньях (подсистемах) организации эндокринных функций, необходимых этапах биодинамики и биокинетики гормонов — их биосинтезе и секреции, транспорте, периферическом метаболизме, механизма действия на клетки, а также регуляции всех этих процессов.

ГЛАВА 4

БИОСИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНОВ

Центральным, системообразующим звеном любой эндокринной функции является продукция гормонов соответствующей железой. В эндокринной железе происходит генерирование специфического гормонального сигнала, определяющего качество функциональной системы. Продукция гормонов железой складывается из двух процессов: 1) синтеза (биогенеза) гормона, в результате которого формируется его химическая структура и 2) секреции образовавшегося гормона из железы в кровь. Эти процессы функционально взаимосвязаны. Они складываются в раннем онтогенезе позвоночных, чаще всего уже на эмбриональных стадиях.

БИОСИНТЕЗ ГОРМОНОВ

Биосинтез гормонов — цепь (или цепи) биохимических реакций, приводящих к формированию специфической структуры гормональной молекулы. Реакции синтеза гормона в дифференцированной железе протекают спонтанно и закреплены генетически

в соответствующих эндокринных клетках. При этом генетический контроль синтеза может осуществляться либо на уровне образования мРНК самого гормона или чаще всего его предшественников, если гормон — полипептид, либо образования мРНК белков-ферментов, регулирующих различные этапы образования гормона, если он микромолекула (Бентли, 1976). Таким образом, в зависимости от природы синтезируемого гормона существуют два типа генетического контроля гормонального биогенеза: прямой (синтез в полисомах предшественников большинства белково-пептидных гормонов) и опосредованный (внерибосомальный синтез гормональных стероидов, производных аминокислот и небольших пептидов типа рилизинг-факторов). В первом случае принципиальная схема генетической регуляции биосинтеза — ген → мРНК → прогормоны → гормон, во втором — гены → п (мРНК) → ферменты → гормон. Следует иметь в виду, что и в случае биосинтеза пептидных гормонов на стадиях превращения прогормонов в гормон может вмешиваться второй (ферментативный) тип генетической регуляции.

Для изучения биосинтетических процессов обычно используют системы *in vitro*, в которых кусочки, срезы тканей эндокринных желез или гомогенаты их клеток инкубируют в специальной среде, содержащей предполагаемые предшественники гормонов. В некоторых случаях применяют метод перфузии изолированной железы жидкостью, также содержащей в качестве субстратов реакций предполагаемые предшественники гормонов. Для количественной оценки превращений физиологических количеств субстратов-предшественников в конечный гормональный продукт наиболее удобно использовать радиоактивный субстрат. После завершения определенного периода инкубации или перфузии экспериментального материала из него экстрагируют группы исследуемых соединений. В дальнейшем содержащиеся в экстрактах соединения подвергают разделению с помощью различных методов хроматографии. Разделенные вещества идентифицируют и подвергают количественному анализу (химическому и радионуклеидному). В результате можно последовательно оценить возможность и степень превращений тех или иных субстратов в определенные гормональные соединения, а следовательно, проследить пути и стадии биогенеза гормонов.

Биосинтез белково-пептидных гормонов. Формирование первичной структуры прогормонов или гормонов белково-пептидной природы изначально — результат прямой трансляции нуклеотидных последовательностей соответствующих мРНК, синтезируемых на активных участках генома гормонпродуцирующих клеток. Структура большинства белковых гормонов или их предшественников формируется в полисомах по общей схеме биосинтеза белка (рис. 26). При этом возможность синтеза и трансляции мРНК данного гормона или его предшественников специфична для ядерного аппарата и полисом определенного типа клеток. Так, инсулин и его предшественники продуцируются в особых β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, глюкагон — в их α -клетках, СТГ — в малых

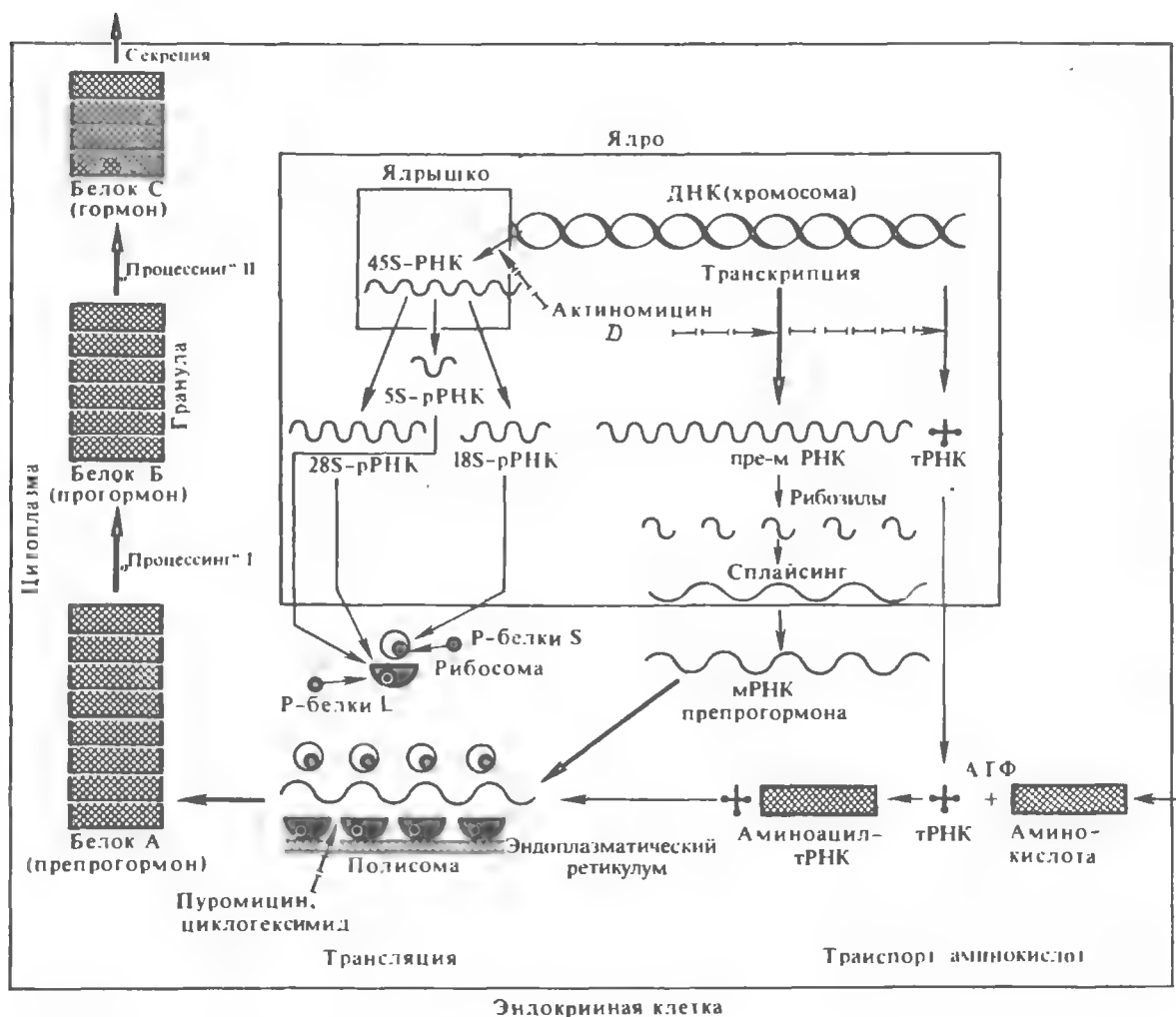


Рис. 26. Синтез белка в животной клетке

Синтезируемый белок в полисомах клетки эндокринной железы — чаще всего крупномолекулярный предшественник пептидного гормона (препрогормон)

эозинофилах аденогипофиза, пролактин — в больших эозинофильных клетках той же железы, а гонадотропины — в особых базофильных клетках и т.д.

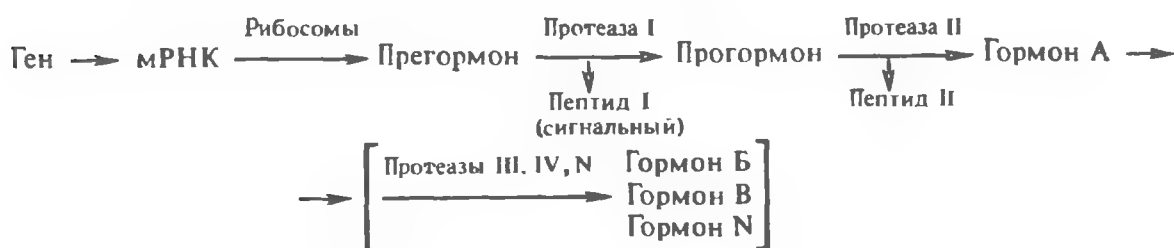
Исключением из общего правила путей биогенеза гормональных полипептидов является биосинтез таких рилизинг-факторов в клетках гипоталамуса, как TRF и ЛГ-РФ. Синтез этих небольших пептидов может происходить не в полисомах на матрице мРНК, а в растворимой части цитоплазмы под влиянием специальных для каждого фактора РФ-синтетазных систем, состоящих из комплекса специфических ферментов (Райклин и др. 1972, 1973; Йоханссон и др., 1973).

Прямая трансляция генетического материала в случаях синтеза большинства полипептидных гормонов чаще всего приводит к образованию не самого гормона, а его малоактивных предшественников — полипептидных препрогормонов (прэгормоны). В такого

рода случаях биосинтез полипептидного гормона складывается из двух этапов: 1) рибосомального синтеза неактивного предшественника на матрице РНК и 2) посттрансляционного образования активного гормона. Первый этап протекает обязательно в клетках эндокринной железы, второй — осуществляется, как правило, в эндокринной железе, но может происходить и вне ее.

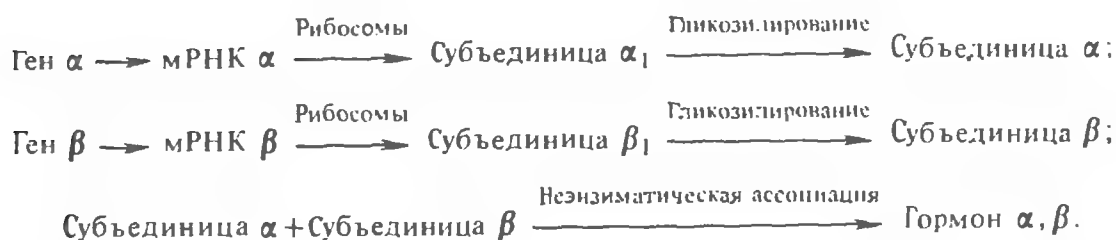
Посттрансляционная активация гормональных предшественников (процессинг-белков) может реализоваться в двух формах: путем многоступенчатой ферментативной деградации молекул транслируемых крупномолекулярных предшественников с уменьшением размеров молекулы (или молекул) активируемого гормона (или гормонов) и/за счет неферментативной ассоциации прогормональных субъединиц с укрупнением размеров молекулы активируемого гормона. Эти пути образования характерны не только для гормональных, но и для других секретируемых белков (Нейрат, 1977).

Первая форма посттрансляционной активации протекает чаще всего как многоступенчатый процесс, реализуемый при участии специфических протеаз ограниченного действия. В результате трансляции под прямым генетическим контролем образуется в таких случаях крупномолекулярный, короткоживущий предшественник пре-прогормон. Он обычно гидрофобен с N-конца и легко проникает через мембраны эндоплазматического ретикулума, с которым ассоциированы синтезирующие его ансамбли полисом. При прохождении через мембраны ретикулума происходит ферментативное отщепление от прегормона гидрофобного участка с N-конца его молекулы, и в цистернах ретикулума образуются молекулы укороченного и более гидрофильного прогормона. Прогормон перемещается из жидкой части цитоплазмы (цитозоля) в секреторные гранулы или секретируется в кровь в виде так называемых «больших» гормонов. В крови обнаруживают, в частности, «большой» инсулин, «большой» СТГ, «большой» паратгормон и т.д. (Ялоу, 1978, 1979). В гранулах эндокринной клетки или вне ее прогормон деградирует, активируется и превращается в истинный гормон. Однако активный гормон может в свою очередь быть прогормоном для других гормональных соединений и превращаться в них под действием протеаз периферических тканей. Схема процесса в общем виде выглядит так:



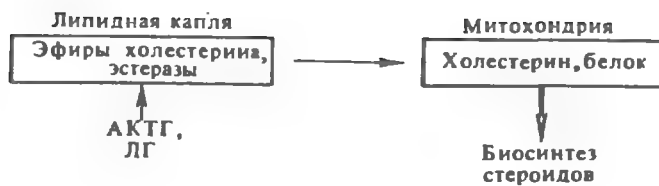
Протеазы ограниченного действия осуществляют опосредованный генетический контроль биосинтеза гормонов данного типа.

Вторая форма посттрансляционной активации осуществляется обычно внутри эндокринных клеток и характерна для димерных гликопротеиновых гормонов. Схема этих процессов следующая:

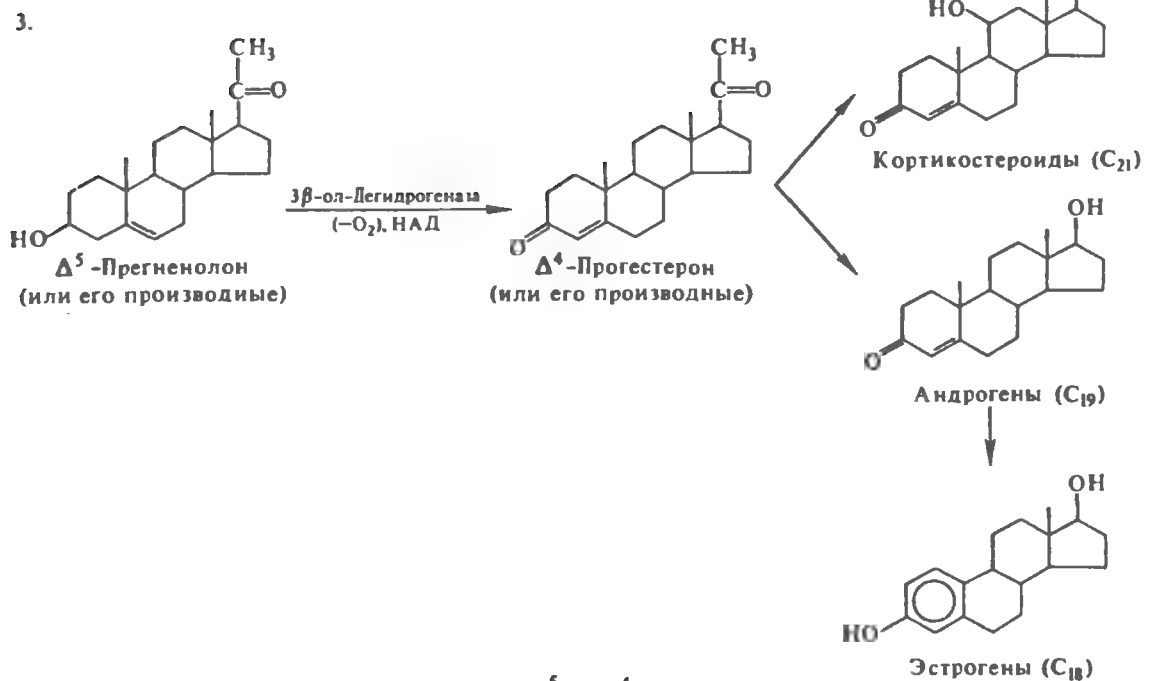
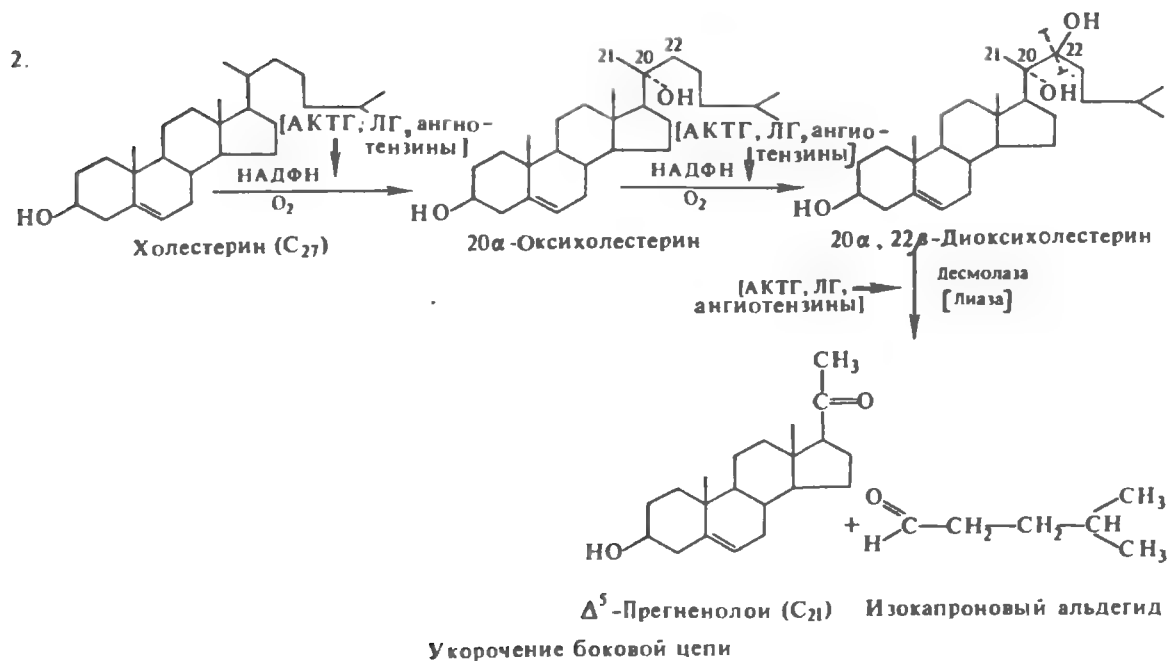


Присоединение углеводных остатков к субъединицам является ферментативным процессом. Кроме того, каждая субъединица может ферментативно отщепляться от просубъединицы.

Первая форма активации предшественников пептидных гормонов хорошо изучена для биосинтеза инсулина, паратгормона, ангиотензина, β -липотропина, АКТГ и ряда других белково-пептидных гормонов. Рассмотрим эти процессы на примере биогенеза инсулина в β -клетках островкового аппарата поджелудочной железы (Штейнер и др., 1969, 1976). На первом этапе синтеза данного гормона в полисомах β -клеток синтезируется короткоживущий одноцепочечный пептид, состоящий из 104–110 аминокислотных остатков, с М.м. ~11500. Этот короткоживущий блок, не обладающий биологической активностью, был назван препроинсулином или преинсулином. В нем с N-конца цепи есть сигнальный гидрофобный 23-членный пептид, соединенный с β -цепью будущего инсулина (30 остатков), с С-конца расположена А-цепь инсулина (21 остаток), а между В- и А-цепями находится вставочный пептид (30–35 остатков у разных видов) (рис. 27). Сигнальный и вставочный пептиды переменны у разных видов животных. В цистернах шероховатого ретикулума на пути из полисом в секреторные гранулы препроинсулин сначала подвергается протеолизу с N-конца, в результате чего отщепляется сигнальный 23-членный пептид, «протаскивающий» прегормон через мембрану. В результате препроинсулин превращается в проинсулин — одноцепочечный полипептид, который состоит из 81–86 аминокислотных остатков (М.м ~9500) и обладает низкой биологической активностью. В секреторных гранулах происходит превращение проинсулина в инсулин путем ферментативного выщепления вставочного пептида. Данный процесс протекает двухста-



Мобилизация клеточного Этерифицированного холестерина



Превращение Δ^5 - в Δ^4 -стероиды и фенолстероиды

Стадии биосинтеза C_{21} , C_{19} и C_{18} стероидов

дийно при участии двух групп ферментов: специфической трипсино-подобной эндопептидазы (превращающего фермента), вызывающей расщепление участков Арг-Арг и Лиз-Арг; карбоксипептидазоподобных ферментов (карбоксипептидаз В), отщепляющих 3 Арг и 1 Лиз. В результате действия этих ферментов образуется активная двухцепочечная форма инсулина (51 аминокислотный остаток, М.м ~5700), молекула связывающего или С-пептида (26–31 остаток у разных видов), 3 молекулы аргинина и 1 молекула лизина. Сущность механизма активации в данном случае сводится к выщеплению из молекулы проинсулина вставочного пептида, что обеспечивает необходимую для проявления высокой биологической активности взаимную пространственную ориентацию цепей А и В, связанных двумя дисульфидными мостиками.

Описанный принцип активации белково-пептидных гормонов в процессе их биосинтеза, по-видимому, универсален, но может варьироваться в деталях деградации молекул предшественников и в особенностях тканевой локализации стадий процесса. Так, одноцепочечный пептид — паратгормон — образуется в клетках околощитовидных желез в результате последовательной деградации его крупномолекулярных предшественников с N-конца их молекулы (Кемпер и др., 1974, 1976). В полисомах сначала синтезируется препаратгормон, состоящий из 115 аминокислотных остатков. После отщепления от N-концевой части прегормона 25-членного гидрофобного фрагмента образуется паратгормон (90 остатков аминокислот). Из прогормона в секреторных гранулах клеток железы образуется паратгормон после отщепления 6-членного фрагмента от N-конца прогормональной молекулы.

Из преатриопептида (151 аминокислотный остаток) в миокарде образуется сначала проатриопептид в результате отщепления с N-конца 25-членного сигнального фрагмента. Из последнего затем выщепляются АНФ (124–151 остаток в прегормоне) и кардиодиллатин (26–92 остатка в преформе).

Несколько иначе осуществляется синтез ангиотензинов. Так, синтез прегормона ангиотензиногена происходит в полисомах клеток печени, а также в значительно меньшей степени — мозга, почек, аорты, надпочечников и гонад. Это неактивный белок — α_2 -гликопротеин с М.м. ~58000. Он секретируется печенью в кровь, где подвергается первой стадии активации специфическим трипсиноподобным ферментом ренином, продуцируемым почками и некоторыми другими тканями (Скеггс и др., 1954, 1964). Ренин в крови внеклеточно отщепляет от прегормона малоактивный декапептид ангиотензин I — прогормон (см. гл. 3, рис. 16). Собственно субстратом

ренина служит тетрадекапептид ангиотензиногена. Вторичная активация с превращением ангиотензина I в высокоактивный гормональный октапептид ангиотензин II осуществляется также в крови под действием дикарбоксипептидазного специфического (превращающего) фермента, отщепляющего два аминокислотных остатка от прогормона. Эта пептидаза образуется в ряде тканей и особенно в легких.

Ангиотензин III образуется, как уже упоминалось, из ангиотензина II в основном в надпочечниках под действием особой адреналовой экзопептидазы (Вэйн, 1974).

Прегормон β -липотропина и АКТГ проопиомеланокортин (ПОМК) образуется в клетках аденогипофиза и представляет собой белок, состоящий из 310 аминокислотных остатков (рис. 28). В аденогипофизе прегормон подвергается специфической ферментативной деградации с образованием β -липотропина и АКТГ — гормонов состоящих из 91–93 и 39 аминокислотных остатков соответственно. Эти гормоны секретируются в кровь. Липотропин может быть и прогормоном (см. гл. 3), из которого под действием протеаз образуются энкефалин, эндорфины, β -МСГ и «вещество памяти». Аналогично этому, АКТГ, образуясь из крупномолекулярного предшественника в клетках аденогипофиза, может секретироваться в кровь как действующий гормон. Однако в клетках промежуточной доли гипофиза АКТГ становится для α -МСГ и фактора стимуляции секреции инсулина прогормоном, от которого они ферментативно отщепляются (см. гл. 3). Отметим, что КРФ — стимулятор синтеза АКТГ, липотропина и эндорфинов (Валь и др., 1981).

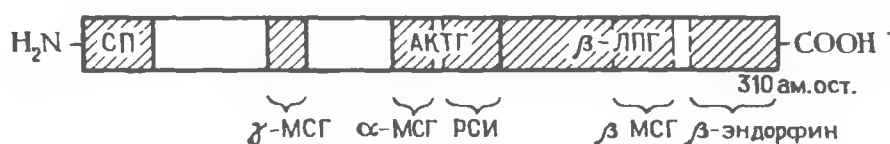


Рис. 28. Схема первичной структуры проопиомеланокортина (ПОМК):

СП — сигнальный пептид, РСИ (CIP) — регулятор секреции инсулина, α - β - γ -МСГ — меланоцитстимулирующие гормоны, β -ЛПГ— β -липотропин

Вторая форма активации, происходящая с укрупнением молекулы гормона за счет интеграции его неактивных субъединиц, протекает неферментативно, за счет комплементарной самосборки субъединиц (Ли и др., 1972). Так образуются ЛГ, ФСГ и ТТГ в специальных базофилах передней доли гипофиза, ХГТ в плаценте, ингибин (или стимулин) в гонадах.

Биологический смысл последовательной активации белково-пептидных гормонов сводится, по-видимому, во-первых, к ограничению гормональных эффектов в месте образования, во-вторых, к облегчению клеточного транспорта гормонов и, в-третьих, в ряде случаев к обеспечению оптимальных условий для проявления полифункциональных регуляторных эффектов при минимальном использовании генетического и строительного материала.

Синтез стероидных гормонов осуществляется под ферментативным контролем в клетках стероидогенных желез главным образом мезодермального происхождения. У позвоночных животных к ним относятся кора надпочечников, клетки Лейдига семенников, фолликулы и желтое тело яичников, а также плацента млекопитающих. Гормональная форма витамина D₃ достраивается из экзогенного витамина в печени и почках. Экдизоны насекомых образуются в большинстве случаев в проторакальных железах, а у представителей некоторых видов — в кольцевой железе личинок. Крустэксдизоны ракообразных синтезируются в Y-органах.

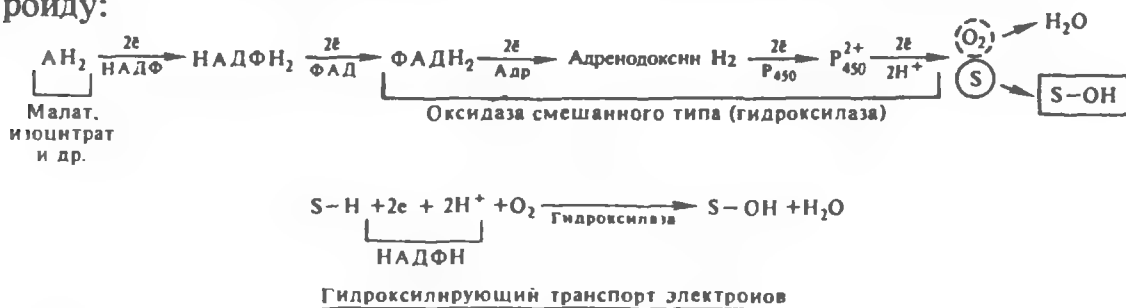
Биосинтез стероидных гормонов происходит из общего для них предшественника холестерина — C₂₇-Δ⁵-стероида, который поступает в стероидогенные клетки из крови в составе липопротеидов разной плотности или синтезируется в них из ацетата. Большая часть холестерина в эндокринных клетках содержится в составе липидных капель, локализованных в цитоплазме, в форме эфиров с жирными кислотами. Липидные капли представляют собой депо холестерина, откуда он может быть мобилизован с помощью специфических эстераз.

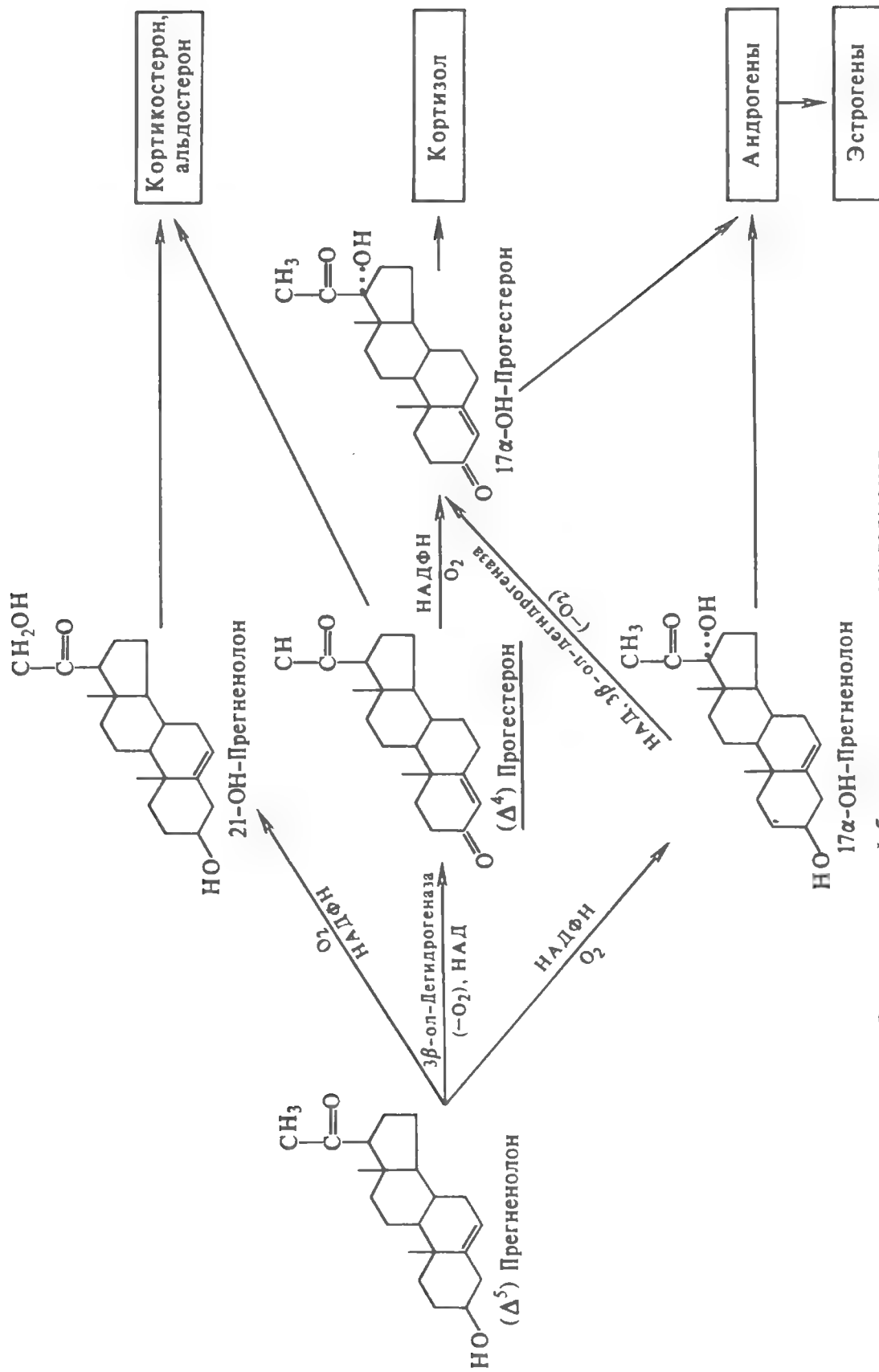
Биогенез главных стероидных гормонов позвоночных (кортикостероидов, прогестинов, андрогенов и эстрогенов) характеризуется множественностью путей, варьирующих у животных разных видов (Юдаев и др., 1976). Схематически его можно представить в виде трех общих и начальных этапов: 1) освобождения холестерина из липидных капель и перехода его в митохондрии, где неэстерифицированный холестерин образует комплексы с белками внутренней митохондриальной мембраны; 2) укорочения боковой цепи холестерина на 6 углеродных атомов (C₂₇ → C₂₁) с образованием C₂₁Δ⁵-стероида прегненолона — ключевого предшественника гормонов, покидающего митохондрии; 3) переброски двойной связи из кольца В в кольцо А (Δ⁵ → Δ⁴) и отщепления водорода у C₃ с образованием Δ⁴-3-кетостероидов типа прогестерона, осуществляемых в микросомах клетки. Общие начальные этапы биосинтеза стероидных гормонов представлены на стр. 103.

Все указанные этапы контролируются в основном соответствующими тропными гормонами гипофиза (АКТГ, ЛГ). Те же гормоны контролируют и проникновение в стероидогенные клетки из крови холестерина в составе липопroteидов. Очевидно, указанные процессы — лимитирующие биосинтез стероидных гормонов.

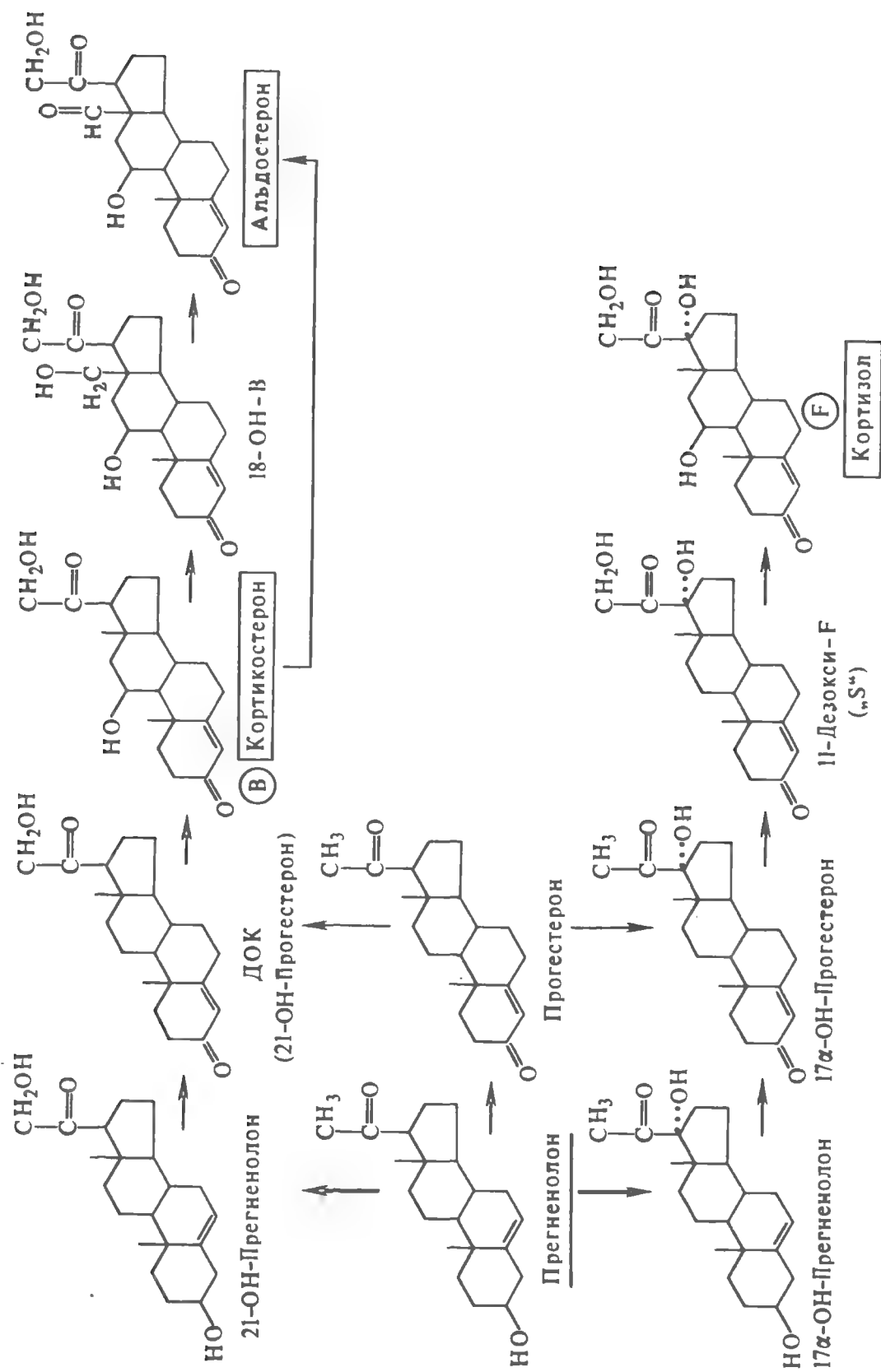
Уже на стадии прегненолона или вслед за 3 β -ол-дегидрогеназной реакцией происходит ветвление общего русла биосинтеза стероидных гормонов на основные две линии. Одна из них, начинающаяся с 17 α -гидроксилирования субстратов, приводит к образованию кортизола, андрогенов и эстрогенов. Прогестины (C_{21}) могут быть одними из предшественников представителей всех других групп стероидов данной линии, а андрогены (C_{19}), в свою очередь, становятся обязательными предшественниками эстрогенов (C_{18}). Другая линия стероидного биосинтеза, начинающаяся с 21-гидроксилирования субстратов, приводит к образованию кортикостерона и альдостерона, причем кортикостерон может быть предшественником альдостерона. Наличие того или иного пути стероидогенеза в клетках стероидпродуцирующих желез, а следовательно, и структура конечного продукта определяются присутствием в этих клетках соответствующих ферментных систем. Следует отметить, что гидроксилирование в 21-м и 17-м положениях может осуществляться и на стадии холестерина (см. с. 105).

Характерная особенность биосинтеза стероидных гормонов — ряд последовательно протекающих процессов гидроксилирования молекул стероидов. Они происходят в митохондриях (20 α - и 22 β -гидроксилирование холестерина, 11 β - и 18-гидроксилирование предшественников кортикостероидов) и микросомах (17 α - и 21-гидроксилирование прегненолона и прогестерона, 19-гидроксилирование андрогенов). Эти процессы осуществляются специальными ферментными системами стероидогенных клеток, относящихся к гидроксилазам или оксидазам смешанного типа (Мэсон, 1957). Гидроксилазы обеспечивают недыхательный, гидроксилирующий транспорт электронов от восстановленного кофактора НАДФН к кислороду, который приводит в конечном счете к включению одного из его атомов в гидроксильную группу, присоединяемую к стероиду:





Ветвление путей биосинтеза стероидных гормонов



Общая схема биосинтеза кортикостероидов

Для 3β - α -дегидрогеназной реакции в качестве кофактора необходим окисленный НАД, а кислород воздуха не нужен.

Биосинтез кортикостероидов осуществляется, как уже отмечалось, в различных зонах коры надпочечников: в наружной, клубочковой, зоне образуются альдостерон и кортикостерон; в средней, пучковой — кортизол и кортикостерон; во внутренней, сетчатой — андрогены и отчасти кортизол. Пути биосинтеза гормонов адреналовой коры были впервые изучены Пинкусом с сотр. (1954–1961), а впоследствии уточнены и существенно дополнены Н.А.Юдаевым с сотр. (1963–1976). Основные стадии образования кортикостероидов представлены на с. 106–107.

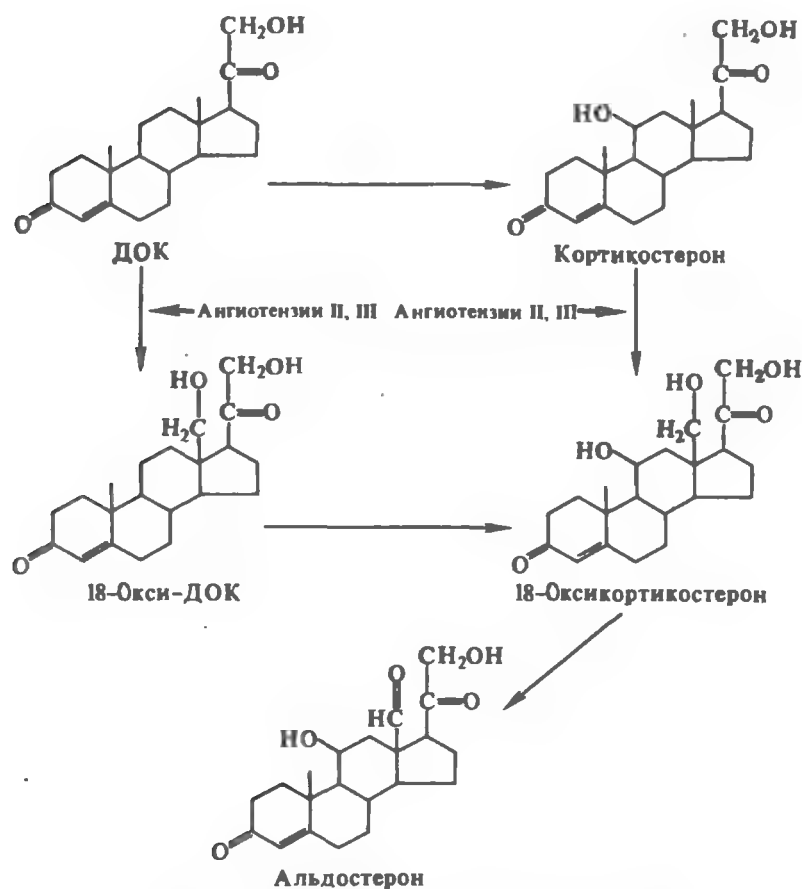


Схема биосинтеза альдостерона из ДОК

Первое разделение общей линии биосинтеза на две ветви, приводящее в итоге к образованию, с одной стороны, минералокортикоидов, с другой — глюкокортикоидов и андрогенов, начинается на стадии прегненолона или прогестерона.

В пучковой зоне у разных видов животных может быть различное соотношение уровней активности 17α - и 21 -гидроксилаз, а отсюда и количеств синтезируемых кортизола и кортикостерона. У крыс и мышей кортизол не синтезируется вообще, и единственный секретир-

руемый у них глюкокортикоид — кортикостерон, у морских свинок синтезируется практически только кортизол. У человека, обезьяны, хомячка, овцы резко преобладает синтез кортизола, у кролика и домашних птиц образуется больше кортикостерона. У собак, свиней, коров уровни синтеза обоих гормонов примерно одинаковы. В пучковой зоне у некоторых видов рыб находится фермент 1 α -гидроксилаза, способствующий образованию соответствующего кортикоида.

Десмолазный фермент, превращающий 17-окси- C_{21} -стероиды в андрогенные C_{19} -стероиды, содержится у большинства видов животных главным образом в сетчатой зоне коры надпочечников. Этим ферментом богата также эмбриональная кора надпочечников человека и некоторых животных (в частности, крыс). Она продуцирует большое количество андрогенных соединений и особенно дегидроэпиандростерона и его сульфата.

Изучение закономерностей синтеза гормонов коры надпочечников и его регуляции позволило понять генез некоторых тяжелых форм патологии человека и разработать рациональные методы их терапии. К числу таких заболеваний относится адрен-генитальный синдром, или врожденная дисфункция коры надпочечников, — заболевание, обусловленное генетически, важнейшие признаки которого — гиперплазия железы и развитие симптомов омуужествления (вирилизация). У девочек оно проявляется в форме ложного гермафродитизма (появление ряда вторичных мужских половых признаков), у мальчиков — в форме преждевременного полового развития. Было установлено, что в основе адреногенитального синдрома лежат частичные или полные блоки некоторых ферментных систем биосинтеза кортикостероидов, их врожденные «поломки» (Бонджиовани и др., 1960–1963). Наиболее частой формой таких блоков служит недостаточность 21-гидроксилазной системы. Существуют также и блоки 11 β -, 17 α -гидроксилаз и др.

В результате имеющегося блока продукция кортикостероидов (главным образом глюкокортикоидов) железой подавляется без торможения продукции адреналовых андрогенов. Это приводит к снижению концентрации кортикоидных гормонов в крови и затем, по линии механизма обратной связи, — к усилению секреции АКТГ гипофизом. Повышенная секреция АКТГ способна вызвать гиперплазию коры надпочечников и усилить биосинтез лишь андрогенов. Усиление продукции андрогенов приводит к развитию вирилизации организма, но не тормозит кортикотропную функцию гипофиза, как это делают глюкокортикоиды. В таких условиях гиперплазия железы и гиперпродукция одного из типов гормонов не обеспечивают

саморегуляцию эндокринной функции. Таким образом, возникает порочный круг патологического процесса. При этом вирильный синдром может в ряде случаев отягощаться другими патологическими реакциями.

Один из широко применяемых способов терапии различных форм адреногенитального синдрома — введение больным препаратов глюкокортикоидов (гидрокортизона, преднизолон и т.д.), которые, снимая частичную недостаточность эндогенных глюкокортикоидов, оказывают тормозящее влияние на секрецию АКТГ и тем самым разрывают порочный круг патологических процессов, лежащих в основе развития синдрома.

Ферментные блоки могут возникать не только при адреногенитальном синдроме, но и при некоторых формах вирилизирующих опухолей коры надпочечников.

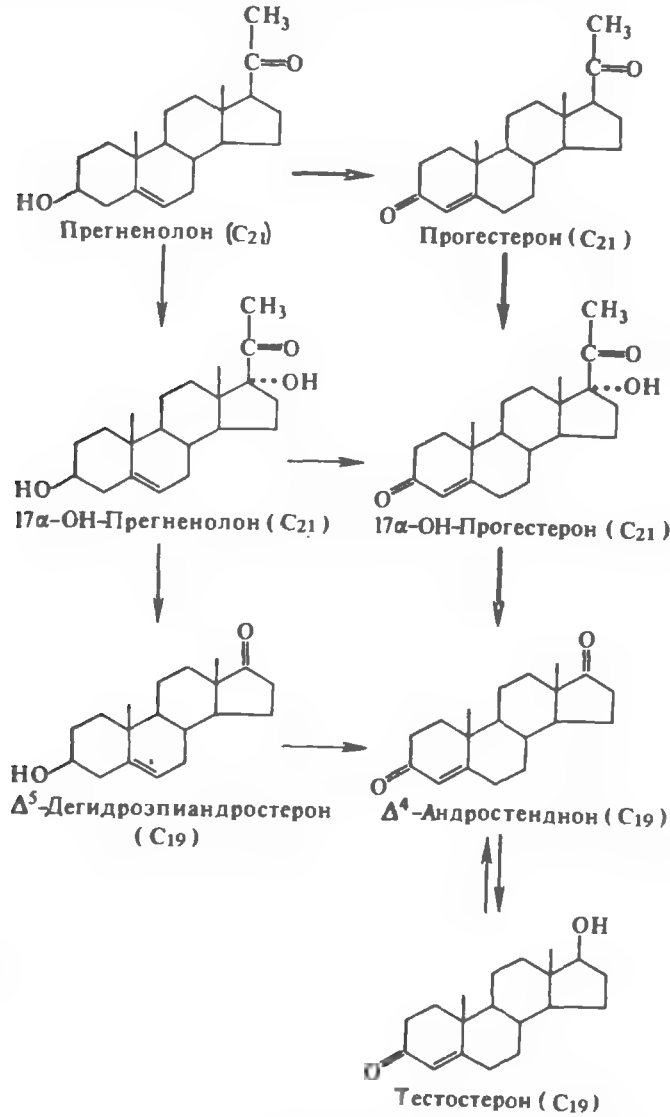
Синтез прогестинов протекает главным образом в желтом теле яичника и плаценте. Определенное количество прогестинов образуется также в фолликулах яичников и лейдиговских клетках семенников. Пути биосинтеза прогестинов подробно исследованы Райаном (1961–1965), Савардом (1963–1973), Армстронгом (1966–1967). В общем виде они аналогичны путям биосинтеза прогестинов в коре надпочечников, где прогестерон и 17 α -оксипрогестерон являются в норме промежуточными продуктами биогенеза кортикостероидов. Кроме того, яичники и плацента способны синтезировать и секретировать еще один гестаген — 20 α -дигидропрогестерон (20 α -оксипрогестерон). Соотношение гестагенных гормонов в крови, оттекающей от продуцирующих их клеток, неодинаково у разных видов животных и зависит от физиологического состояния организма (Телегди и др., 1963–1969). Например, у собак яичник секретирует преимущественно наиболее активный прогестин прогестерон, в то время как у крыс количество секретируемого 20 α -дигидропрогестерона в 2–3 раза превышает количество прогестерона. У кроликов же соотношение этих гормонов существенно изменяется в зависимости от стадии развития желтого тела. Показано, что уровни трех прогестинов находятся в зависимости от наличия и уровня активности в железах 20 α -оксистероиддегидрогеназы и 17 α -гидроксилазы.

Стадия превращения холестерина в прегненолон служит лимитирующим, а следовательно, наиболее интенсивно регулируемым звеном биосинтеза прогестинов, как и кортикостероидов. Эта стадия образования гормонов в яичнике контролируется ЛГ, а у человека при беременности — ХГТ. Последний, видимо, является регулятором биосинтеза прогестинов как в яичнике, так и в плаценте.

ЛГ и ХГТ не только значительно усиливают биосинтез гестагенов, но и способны стимулировать овуляцию и формирование желтого тела в яичнике у представителей всех классов млекопитающих.

Косвенное влияние на интенсивность образования гестагенов может оказывать местный гормон простагландин $F_{2\alpha}$, вызывающий деградацию желтого тела (Мак Крэкен и др., 1972; 1973).

Биосинтез андрогенов. Образование андрогенных стероидов происходит в лейдиговских клетках семенников, яичниках, плаценте и, как уже отмечалось, в сетчатой зоне коры надпочечников. Пути биосинтеза андрогенов в разных тканях были подробно исследованы в лабораториях Сэмьюэлса (1956–1963) и Дорфмана (1956–1965). Характерная черта большинства линий биогенеза андрогенов — отщепление боковой цепи от C_{21} -стероидов (производных прогестерона и прегненолона) с образованием C_{19} -соединений:



Основные пути биосинтеза андрогенов из прегненолона и прогестерона

При наличии 17α -гидроксила в молекуле C_{21} -стероидов происходит окислительное отщепление 20-го и 21-го углеродных атомов под влиянием специального фермента C_{20} - C_{17} десмолазы, приводящее к образованию андрогенной молекулы. Однако образование C_{19} -стероидов может проходить и одноступенчато из холестерина, минуя стадию C_{21} -стероидов.

По существующим данным, тестостерон — главный секретируемый андроген, синтезируется преимущественно в половых железах, в то время как кора надпочечников продуцирует в основном малоактивные андрогены — дегидроэпиандростерон и его сульфат, андростендион, 11-оксиандростендион, адреностерон. Андростендион и некоторое количество дегидроэпиандростерона синтезируются и секретируются наряду с тестостероном также семенниками и яичниками. В гонадах тестостерон может образовываться из 17α -оксипрогестерона через прогестерон-ацетат, минуя стадию андростендиона. Синтез андрогенов в семенниках и яичниках, но не в надпочечниках, регулируется ЛГ. Обладая способностью значительно увеличивать биосинтез и секрецию суммарных андрогенов, ЛГ не влияет на их соотношение. Вместе с тем соотношение синтезируемых в гонадах андрогенов может существенно изменяться в онтогенезе животного организма. Так, у неполовозрелых телят в крови, оттекающей от семенников, обнаруживается в основном андростендион. По мере приближения телят к половой зрелости концентрация тестостерона в семенной крови постепенно увеличивается, а содержание андростендиона уменьшается. У половозрелых быков соотношение количеств тестостерона и андростендиона достигает 12 (Линднер, 1959). Такое увеличение синтеза тестостерона и уменьшение продукции андростендиона может быть объяснено увеличением активности фермента 17β -оксистероиддегидрогеназы, превращающего в присутствии НАДФН андростендион в тестостерон (Сэмьюэлс, 1961). Оно может быть также обусловлено и усилением образования тестостерона в обход биосинтеза андростендиона.

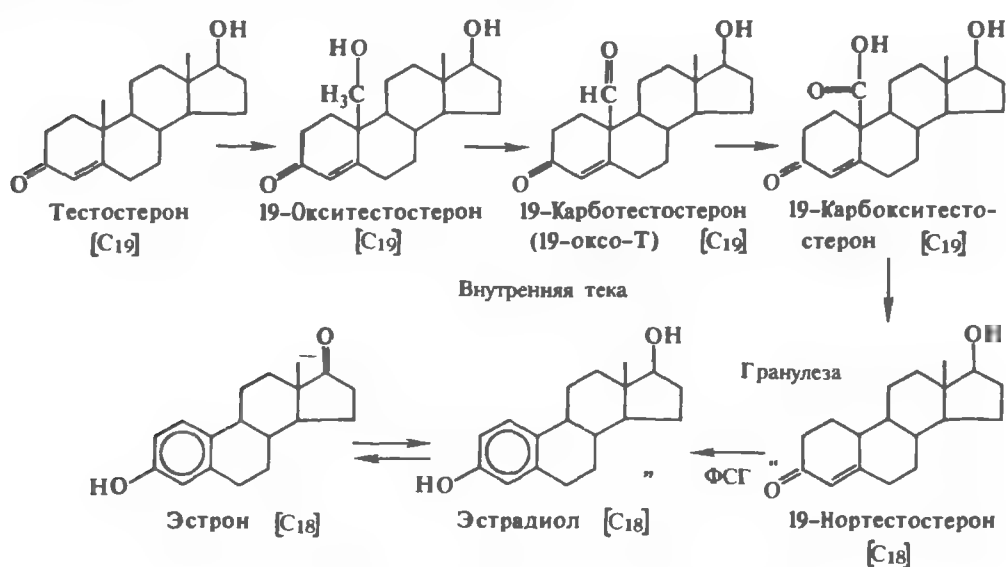
В отличие от гонад в коре надпочечников, по-видимому, преобладают Δ^5 -пути синтеза андрогенов. Секретируемые надпочечниками и гонадами андростендион и неконъюгированный ДЭА также могут превращаться на периферии в тестостерон.

Биосинтез эстрогенов. Эстрогены образуются главным образом в клетках внутренней оболочки фолликулов (theca interna) яичников и отчасти в гранулезных клетках, выстилающих полость фолликулов (см. рис. 5). Эстрогены синтезируются также в желтом теле и плаценте. Определенные количества этих гормонов обычно проду-

цируются лейдиговскими клетками семенников, нейронами ЦНС, а в условиях патологии — сетчатой зоной коры надпочечников (при феминизирующих опухолях коры надпочечников человека, гонадэктомии самок крыс и т.д.).

Исходным соединением для биогенеза эстрогенных гормонов служит также холестерин, преобразуемый далее обычным для стероидов путем в прегненолон, прогестерон и их 17-оксипроизводные, а затем — в андрогены. Андрогены же, имеющие Δ^4 -двойную связь, — ближайшие предшественники основных секретируемых эстрогенов.

Важнейшими стадиями формирования специфической структуры эстрогенов (C_{18} -стероидов) являются: 1) отщепление ангулярного атома С 19 (метильная группа) от молекулы андрогена-предшественника и 2) ароматизация кольца А:



Основной путь биосинтеза эстрогенов из андрогенов

Отщепление C₁₉ начинается с его окисления, осуществляемого в микросомальной фракции клеток при участии фермента 19-гидроксилазы. Уже на второй стадии окисления андрогенов в кольцо А может вводиться дополнительная Δ' -двойная связь, после чего или одновременно с этим происходит удаление гидроксированного метильного радикала с образованием формальдегида. Однако возможен и иной путь деметилирования андрогенов. Вслед за их 19-гидроксилированием из 19-оксиандрогенов при участии микросомальных оксидаз образуются 19-оксоандрогены, а из них — 19-карбоксиандрогены. Последние декарбоксилируются, в результате чего образуются 19-нор-андрогены (C_{18} -стероиды), почти одновременно включающие дополнительную двойную связь в положении 1-2. Эти

процессы, протекающие в том или ином варианте, завершаются полной ароматизацией кольца А и формированием его фенольной структуры.

Показано, что E_2 — конечный продукт биосинтеза, если в качестве субстрата используется тестостерон, E_1 образуется соответственно из андростендиона. При этом E_2 и E_1 могут взаимопревращаться (как тестостерон и андростендион) в присутствии 17 β -оксистероиддегидрогеназ и в эстрогенпродуцирующих клетках, и в клетках периферических тканей.

В яичниках и тестикулах конечные продукты синтеза — E_2 и E_1 . В плаценте же наряду с этими эстрогенами образуются большие количества E_3 , который синтезируется из 16 α -гидроксилированных андрогенов и прежде всего 16-оксидегидроэпиандростерон-сульфата. Их основным источником является организм плода (см. гл. 10). Таким образом, организм эмбриона и плацента в синтезе эстрогенов во время беременности представляют собой единую функциональную систему, называемую «фето-плацентарной единицей».

Синтез эстрогенов в яичниках, желтом теле и семенниках регулируется главным образом ЛГ. В яичниках эффект ЛГ проявляется наиболее полно на фоне секреции другого гипофизарного гонадотропина — ФСГ, а также пролактина. Синтез гормонов в плаценте приматов контролируется главным образом ХТГ, а на ранних этапах беременности ХГТ может активировать образование эстрогенов и желтым телом яичника.

О синтезе $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$ коротко говорилось в гл. 3. Синтез эрквинов у насекомых сводится к серии последовательных гидроксированиям холестерина.

Синтез гормонов — производных жирных кислот. Биогенез данных гормонов осуществляется под непосредственным ферментативным контролем из соответствующих липидных предшественников.

Синтез ретиноевой кислоты происходит в печени, как уже отмечалось, из поступающего с животной пищей витамина А (ретинола). Последний может синтезироваться также в печени из растительных каротинов в результате их окислительного расщепления. При этом симметрично построенный β -каротин расщепляется на 2 молекулы ретинола, а α - и γ -каротины дают только одну его молекулу.

В процессе окисления гидроксильной группы у 15 С (см. гл. 3) сначала образуется ретиналь, а из ретиналя — ретиноевая кислота и ее оксипроизводные — гормональные формы витамина A_1 . У взрос-

лых особей ретинол способен аккумулироваться в печени до 2 лет, обеспечивая потребности организма в ретиноидных гормонах. У новорожденных и в раннем детском возрасте организм требует постоянного поступления витамина с пищей. При нарушениях биосинтеза гормональных ретиноидов из-за недостатка витамина А в пище в детском возрасте наряду с патологией зрения (недостаток ретины) возникают такие системные патологические процессы, как задержка роста и нарушения дифференцировки ряда клеток и тканей.

Синтез неотенинов в прилежащих телах насекомых может реализоваться либо из ацетата, либо из триеновой фарнестиловой кислоты ($C_{15} : 3$). Образующиеся сначала C_{16} – C_{18} диеновые кислоты затем метилируются, завершая процесс биосинтеза ювенильных гормонов.

Синтез простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов (парагормонов) в разных тканях происходит из единого предшественника — арахидоновой кислоты ($C_{20} : 4$) — двумя путями: 1) циклооксигеназным — с образованием ПГ и ТХ при участии ПГ/ТХ — синтетазной системы ферментов; 2) липооксигеназным — с образованием лейкотриенов. Эти процессы входят в общую систему метаболического каскада арахидоновой кислоты. Синтез ПГ и ТХ ингибируется индометацином и салицилатами.

Синтез гормонов — производных аминокислот — осуществляется также под ферментативным контролем из соответствующих аминокислот — тирозина (или фенилаланина) и триптофана.

Синтез катехоламинов. Основные гормоноидные катехоламины (адреналин и норадреналин) в значительной степени продуцируются хромаффинной тканью животного организма (название этой специализированной ткани обусловлено окрашиванием ее солями хрома в буро-коричневый цвет). Из хромаффинных клеток состоят мозговой слой надпочечников, параганглии, расположенные возле симпатических узлов, и цепочки особых образований около брюшной аорты и в районе отхождения от нее нижней брыжесочной артерии. Другим важным местом образования этих катехоламинов являются органы синапсы симпатической нервной системы и некоторых отделов мозга. Дофамин — катехоламиновый гормоноид гипоталамуса (лактостатин).

В 1939 г. Блашко предположил, что исходные субстраты биосинтеза катехоламинов — фенилаланин или тирозин. В соответствии с гипотезой они превращаются сначала в диоксифенилаланин (ДОФА), затем ДОФА — в дофамин, из дофамина синтезируется норадреналин, а из него — адреналин. Впоследствии гипотеза была полностью подтверждена экспериментально. Были выявле-

ны также ферменты, принимающие участие в биосинтезе катехоламинов:

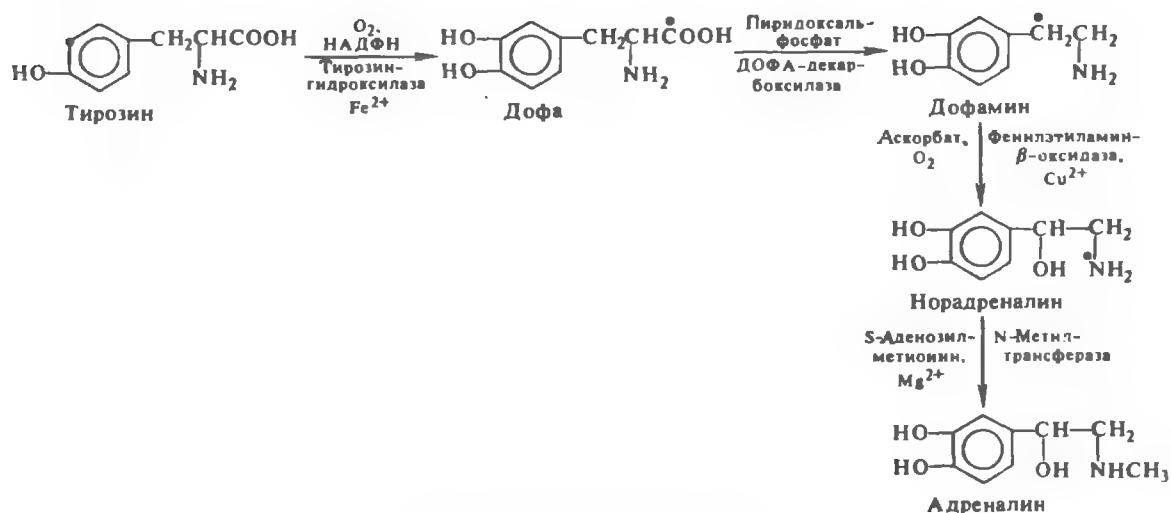


Схема биосинтеза катехоламинов

Как показано выше, фенилаланин, окисляясь в 4-м положении бензольного кольца, может легко превращаться в тирозин (оксифенилаланин). Образовавшийся из фенилаланина или предсуществующий в клетке тирозин подвергается в растворимой части цитоплазмы гидроксилированию у 3-го углеродного атома кольца с образованием ДОФА. Эта стадия биосинтеза является узким (лимитирующим) звеном процесса и контролируется специальным ферментом тирозингидроксилазой в присутствии НАДФН, O₂ и тетрагидроптеридина в качестве кофактора. Тирозингидроксилаза активируется ионами Fe²⁺ и сульфатом аммония. Следующая стадия образования катехоламинов — декарбоксилирование ДОФА, в результате которого образуется диоксифенилаланин (дофамин). Данный этап контролируется цитоплазматическим ферментом ДОФА-декарбоксилазой, действующим, по-видимому, в присутствии кофактора пиридоксаль-5'-фосфата. Синтезированный в растворимой части цитоплазмы дофамин переходит далее в секреторные гранулы хромаффинных или симпатэргических клеток, где присоединяет энзиматически к боковой цепи в β-положении гидроксильную группу, превращаясь в норадреналин. Превращение дофамина в норадреналин происходит в присутствии кислорода воздуха и аскорбиновой кислоты под действием фермента дофамин-β-гидроксилазы (фенилэтиламин-β-оксидаза), активируемого Cu²⁺. Этот фермент обладает широкими пределами субстратной специфичности и способен гидроксилировать ряд биогенных аминов. Если биосинтез норадреналина осу-

ществляется в специальных норадреналиновых гранулах, то процесс останавливается на данной стадии, и образовавшийся гормон может секретироваться. Однако норадреналин может также транспортироваться в особые адреналиновые гранулы, где превращается в адреналин. Процесс превращения норадреналина в адреналин сводится к замещению атома водорода аминогруппы метильным радикалом и осуществляется с помощью фермента фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы. Этот фермент содержится преимущественно в особых адреналиновых гранулах катехоламинпродуцирующих клеток. Для осуществления процесса метилирования норадреналина необходимы также аминокислота метионин в качестве донора метильного радикала и АТФ в качестве активатора его транспорта. При этом вначале АТФ в присутствии ионов Mg^{2+} взаимодействует с метионином, образуя активированную форму аминокислоты S-аденозилметионин, после чего метильный радикал переносится N-метилтрансферазой с молекулы S-аденозилметионина на молекулу норадреналина. Таким образом, интенсивность образования адреналина зависит, с одной стороны, от уровня биосинтеза норадреналина, с другой — от запасов метильных групп метионина. Система, обеспечивающая метилирование норадреналина, а следовательно, и интенсивность биосинтеза адреналина, представлена по-разному в неодинаковых катехоламинпродуцирующих клетках. Так, симпатэргические нервные клетки имеют низкий уровень активности метилирующей системы и образуют преимущественно норадреналин главный симпатический медиатор (Эйлер, 1956). В качестве нервного медиатора некоторых клеток головного мозга может выступать также дофамин. Вместе с тем надпочечники у многих видов имеют большое количество клеток, которые содержат адреналиновые гранулы, богатые метилирующей системой. Вследствие этого надпочечники образуют большие количества адреналина, служащего у ряда животных главным гормоноидом желез. Так, в надпочечниках человека адреналин составляет в среднем 83% всех катехоламинов, в надпочечниках кроликов и морских свинок — более 95%, коровы — 80%. У кошек отмечено равное количество адреналина и норадреналина в железе, а у китов и домашних птиц значительно преобладает норадреналин, достигая 80% всех катехоламинов. Величины соотношения адреналина и норадреналина в хромоаффинных клетках могут иметь существенное физиологическое значение, так как их биологические эффекты в значительной степени различны (см. гл. 3).

Биосинтез катехоламинов в мозговом слое надпочечников непосредственно регулируется нервными импульсами, поступа-

ющими по черевному нерву (Чебоксаров, 1910). Можно думать, что нервная регуляция биосинтетических процессов осуществляется главным образом на тирозингидроксилазной стадии (лимитирующее звено биосинтеза), а также на этапах декарбоксилирования дофамина и метилирования норадреналина.

В регуляции биосинтетических процессов принимают определенное участие кортикостероиды, инсулин. Сами катехоламины угнетают активность тирозингидроксилазы и тем самым участвуют в саморегуляции биосинтетических процессов.

Биосинтез тиреоидных гормонов. Биосинтез T_3 и T_4 протекает в фолликулах щитовидной железы, являющихся ее основными морфофункциональными единицами (см. рис. 8). При этом в биосинтетических процессах принимают участие как эпителиальные клетки, образующие стенки фолликулов, так и коллоид, заполняющий их полость. Образование гормонов в щитовидной железе представляет сложный многокомпонентный процесс, включающий ряд относительно независимых друг от друга и пространственно разобщенных этапов, интегрируемых в единое целое фолликулярным аппаратом железы.

Единый процесс биогенеза тиреоидных гормонов складывается из следующих этапов: 1) фиксации йодидов крови железой и их окисления до элементарного йода; 2) синтеза специфического белка биосинтеза гормонов — тиреоглобулина и йодирования его тирозиловых остатков элементарным йодом, 3) образования гормональных йодтиронинов из йодированных тирозиловых остатков на молекуле тиреоглобулина; 4) отщепления тиреоидных гормонов от белка (рис. 29).

Фиксация йодидов крови в железе — необходимый этап формирования структуры йодсодержащих тиреоидных гормонов, требующий поступления достаточного количества йода с пищей и питьевой водой, которое обеспечивало бы нормальную концентрацию йодидов в крови (0,1–0,5 мкг %). У человека минимальная суточная потребность в йоде равна 50–75 мкг, а оптимальная — 120 мкг. Если эта потребность в алиментарном йоде не удовлетворяется, то в организме может развиваться йодидная недостаточность, приводящая к снижению синтеза тиреоидных гормонов, патологической гипопункции щитовидной железы. Так, в некоторых районах земного шара питьевая вода и почва содержат мало йода. В результате у жителей этих районов часто развивалась патологическая недостаточность щитовидной железы в форме эндемического зоба (разрастание железы, задержка роста и развития, нарушение терморегуляции). Больные эндемическим зобом

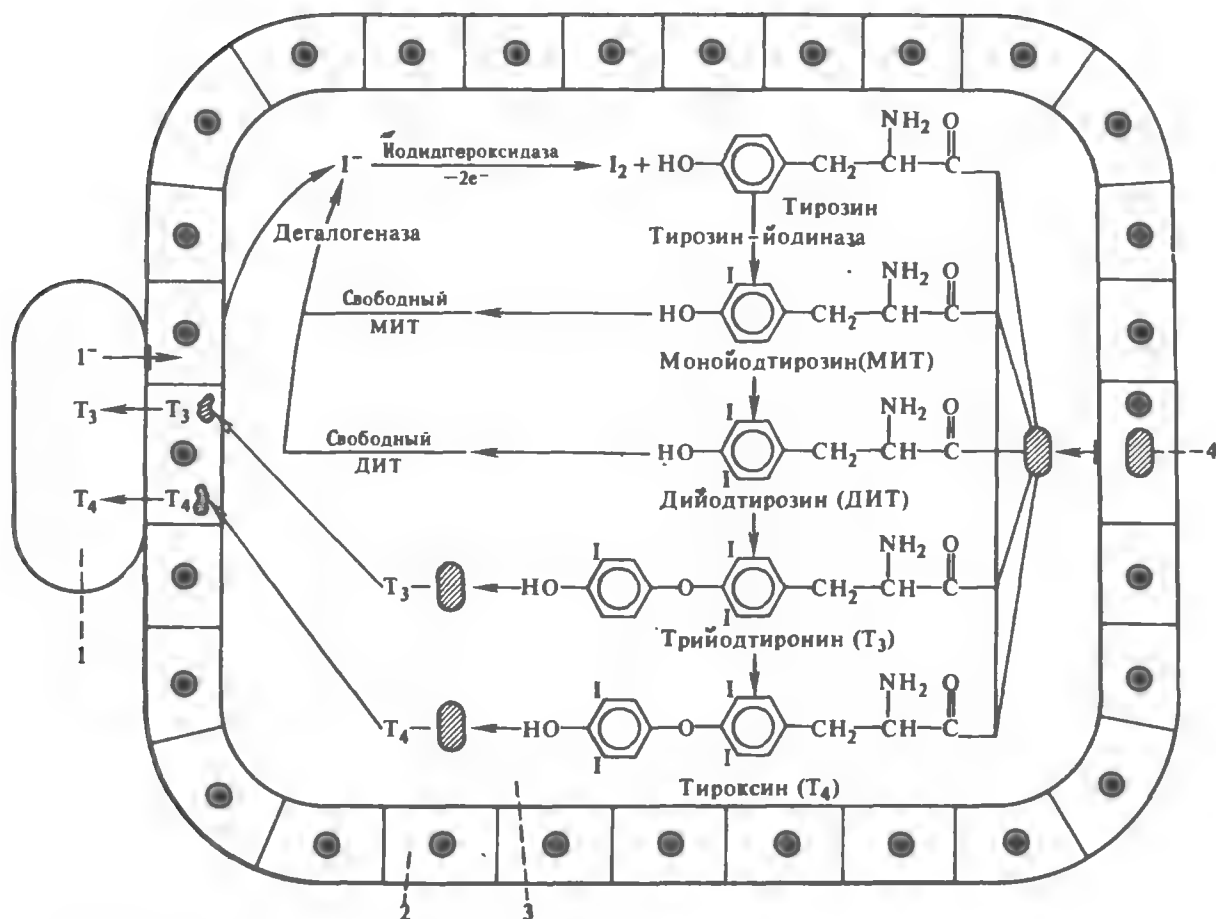


Рис. 29. Биосинтез тиреоидных гормонов:

1 — кровь, 2 — клетки фолликула, 3 — полость фолликула, 4 — тиреоглобулин

в случае своевременного диагноза заболевания быстро выздоравливают при лечебном назначении им препаратов йода.

Щитовидная железа обладает способностью активно и быстро захватывать йодиды из крови, прочно и длительно аккумулировать их, что может использоваться для оценки ее функционального состояния при применении радиоактивного ^{131}I .

В результате захвата йодидов концентрация ионов йода в железе примерно на два порядка выше, чем в плазме крови, а их количество составляет приблизительно $1/3$ от общего количества йода в организме. Процесс захвата йода фолликулами щитовидной железы складывается из двух относительно автономных стадий: 1) энергозависимого (активного) транспорта ионов йода из крови в эпителиальные клетки; 2) ферментативного окисления захваченных эпителием йодидных ионов до молекулярного йода ($2\text{I}^- - 2e^- \rightarrow \text{I}_2^0$).

Первая стадия тормозится ингибиторами аэробного тканевого дыхания (цианидами, азидами, сенидами и др.) и ингибиторами

окислительного фосфорилирования (2,4-динитрофенолом, 2,4,6-тринитрофенолом и др.). Торможение транспорта I^- подавляет биосинтез тиреоидных гормонов. Гормон гипофиза ТТГ значительно увеличивает активный перенос йодидов из крови в железу, усиливая синтез в ней гормонов, и влияет на другие этапы биосинтеза гормонов. Вторая стадия происходит, по-видимому, и в клетке, и в коллоиде (внеклеточно) под влиянием геминового фермента йодидпероксидазы (Туракулов и др., 1972). Ее значение сводится к непосредственной подготовке процессов йодирования тирозиновых колец, который осуществляется только I_2 , но не йодидами. Стадия накопления йода в железе тормозится другим типом антитиреоидных (тиростатических) соединений. К ним, в частности, относятся серосодержащие вещества, тормозящие йодидпероксидазную реакцию: производные тиюрацила (метил- и пропилтиоурацил), тиомочевина, 5-винил-2-тиооксазолидон (производное прогойтрина, содержащегося в растениях семейства капустных) и некоторые другие соединения. Эти антитиреоидные агенты, блокируя образование элементарного йода и его включение в органическую форму, не затрагивают начальный процесс активного захвата йодидов эпителиальными клетками.

Биосинтез тиреоглобулина. Если рассмотренный этап биогенеза тиреоидных гормонов сводится к обеспечению притока высоких концентраций йода в железу, то биосинтез тиреоглобулина обеспечивает процесс специфическим субстратом йодирования. Установлено, что в физиологических условиях йодирование тирозина и образование йодтирониновой структуры гормонов щитовидной железы и их хранение происходят преимущественно внутри особого органоспецифического белка тиреоглобулина, на его полипептидной основе (Харингтон, 1933; Эдельхох, 1960–1962). Хотя свободный тирозин и его остатки, входящие в состав других белков, также могут подвергаться йодированию с последующим формированием йодтиронинов, тиреоглобулину в процессе гормонообразования в физиологических условиях принадлежит решающее место.

Тиреоглобулин — крупномолекулярный кислый гликопротеид с коэффициентом седиментации 19S и М.м. ~670 000 (Эдельхох, 1960; Туракулов и др., 1973). Белок имеет сложную олигомерную структуру, состоящую из двух нековалентно связанных крупных субъединиц 12S, каждая из которых содержит по две субъединицы 4,5S, ассоциированные друг с другом дисульфидными мостиками. Олигомерная молекула зрелого глобулина включает приблизительно 120 остатков тирозина и 26 атомов йода (примерно 0,5%). Йод

присоединен в белке не только к остаткам тирозина, но и гистидина. Биосинтез тиреоглобулина состоит из четырех последовательно протекающих стадий: 1) образования полипептидных субъединиц в полисомах; 2) гликозилирования их в микросомах; 3) формирования в цитоплазме четвертичной структуры белка — образования 17S-пре-тиреоглобулина; 4) его внеклеточного йодирования с образованием 3–5 остатков йодтиронинов на молекулу белка.

Формирование йодтирониновой гормональной структуры, очевидно, — центральный этап синтеза тиреоидных гормонов. Исходным моментом процесса является ферментативное экстрацеллюлярное йодирование тирозиловых остатков тиреоглобулина элементарным йодом с образованием монойодтирозила (МИТ) и дийодтирозила (ДИТ). В дальнейшем конденсация остатка МИТ с остатком ДИТ приводит к образованию в составе тиреоглобулина Т₃, а конденсация двух остатков ДИТ — к образованию Т₄ (Харингтон и др., 1929–1939; Туракулов, 1959). При этом количество синтезируемого Т₄ примерно в 4 раза выше, чем Т₃. Механизм процесса конденсации еще не выяснен. Предполагается, что он протекает при участии той же пероксидазы, которая окисляет йодидный ион до элементарного йода. По-видимому, тот же фермент принимает участие и в процессе йодирования тирозиловых остатков.

Показано, что ТТГ регулирует процессы биосинтеза тиреоидных гормонов не только на стадии транспорта ионов йода, как отмечалось выше, но и на стадии йодирования тирозиловых остатков. Следует отметить, что некоторые простагландины (особенно Е₁ и Е₂) способны воспроизводить регуляторные эффекты ТТГ (Берке, 1970).

Отщепление гормонов Т₃, Т₄ от тиреоглобулина — последняя стадия биосинтеза тиреоидных гормонов. Этот процесс начинается с пиноцитоза (захвата эпителиальными клетками) капелек фолликулярного коллоида, содержащего йодированный тиреоглобулин (Грир, Хайбэч, 1974). Пиноцитированные из интрафолликулярного пространства капельки поглощаются далее лизосомами (фаголизосомами). В фаголизосомах под действием содержащихся в них тиреокапепсинов происходит ферментативный протеолиз тиреоглобулина с отщеплением от него свободных тиреоидных гормонов. Процесс пиноцитоза коллоида, протеолиза тиреоглобулина и освобождения йодтирониновых гормонов значительно стимулируется ТТГ.

Освободившиеся в процессе протеолиза Т₃ и Т₄ могут легко секретироваться клетками фолликулов в кровь. Отношение секретируемых Т₄ и Т₃ обычно равно 4 : 1, т.е. соответствует уровню их био-

синтеза. Освобождаемые йодтирозины дейодируются, и свободный йод может снова утилизироваться для биосинтеза гормонов.

Биосинтез мелатонина. Мелатонин образуется из триптофана в паренхиматозных клетках эпифиза — пинеалоцитах. Биосинтез гормона был исследован в серии работ Аксельрода (1960–1970).

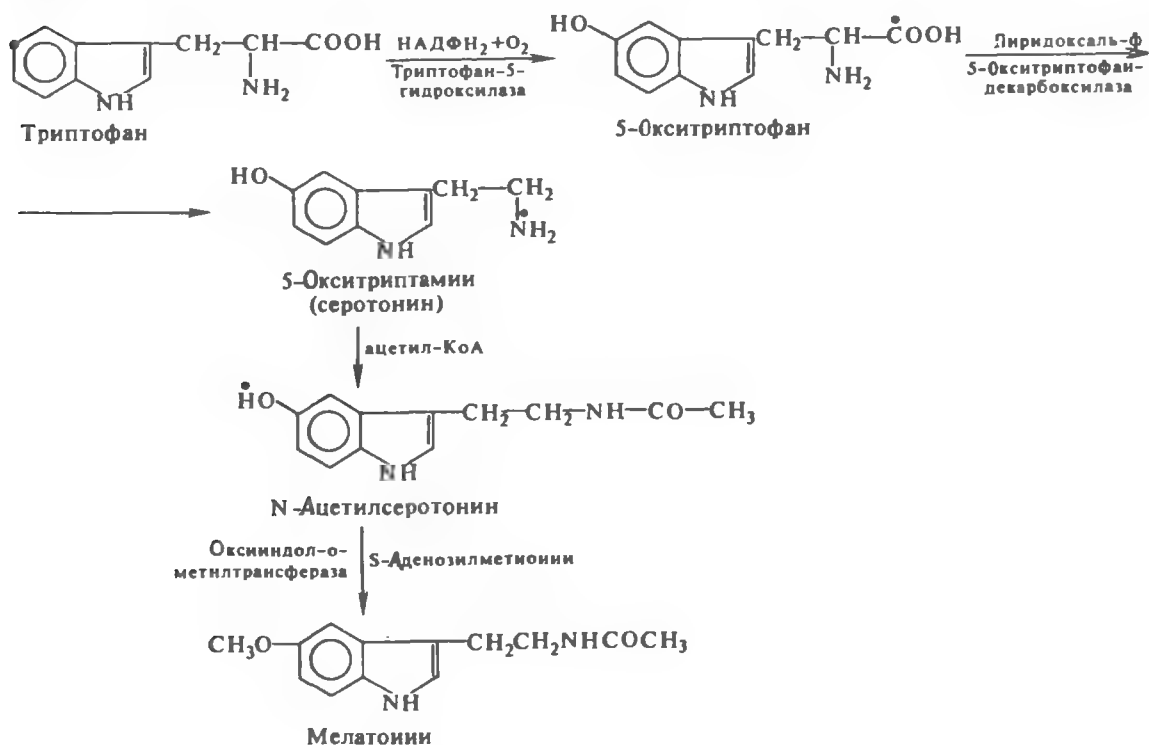


Схема биосинтеза мелатонина

Начальный этап биогенеза мелатонина — гидроксилирование молекулы триптофана в 5-м положении индольного ядра с образованием 5-окситриптофана. Эта реакция катализируется ферментом триптофан-5-гидроксилазой в присутствии НАДФН и O₂. Образовавшийся 5-окситриптофан подвергается далее декарбоксилированию с образованием 5-окситриптамина (серотонин). Реакция декарбоксилирования осуществляется под действием фермента 5-окситриптофандекарбоксилазы, требующей в качестве кофактора пиридоксаль-5-фосфат. Этот фермент обладает, возможно, широкой субстратной специфичностью, подвергая декарбоксилированию не только 5-окситриптофан, но и ДОФА, фенилаланин, тирозин и гистидин (Вестерман и др., 1954). По-видимому, ДОФА-декарбоксилаза надпочечников и других тканей идентична 5-окситриптофандекарбоксилазе. Не исключено, что данный фермент является универсальным в биосинтезе биогенных моноаминов — серотонина, дофамина, гистамина, тирамина и т.д.

Таким образом, на определенном этапе биосинтеза мелатонина в эпифизе образуется серотонин — негормональный гуморальный агент, выполняющий ряд самостоятельных физиологических функций. Серотонин помимо эпифиза образуется в нервной ткани, слизистой оболочке желудка и кишечника, почках, печени, тучных клетках. Следовательно, стадии превращения триптофана в серотонин неспецифичны для эпифиза. Однако в эпифизе в отличие от других тканей серотонин является промежуточной стадией биогенеза мелатонина, а не конечным продуктом. В пинеалоцитах имеются специальные ферментные системы, контролирующие дальнейшие этапы образования гормонов. Так, серотонин в эпифизарных клетках подвергается прежде всего N-ацетилированию с помощью ацетил-КоА (ацетилирующий коэнзим) с образованием N-ацетилсеротонина, уже не обладающего активностью серотонина. N-ацетилсеротонин подвергается действию ключевого фермента синтеза мелатонина — оксииндол-О-метилтрансферазы, превращающего 5-оксигруппу индольного кольца в метоксигруппу и завершающего образование мелатонина. Этот фермент, вероятно, отличается от энзимов, O-метилирующих катехоламины в процессе их катаболизма (см. гл. 6). Донором метильного радикала в процессе образования метоксигруппы серотонина, как и в случае биосинтеза адреналина из норадреналина, является S-аденозилметионин. Оксииндол-О-метилтрансфераза способна метилировать также серотонин и некоторые другие индолы. Однако скорость процесса метилирования этих веществ ферментом у большинства видов животных ниже более чем на порядок по сравнению с N-ацетилсеронином. Считается, что активность оксииндол-О-метилтрансферазы регулируется нервными импульсами, поступающими из шейного симпатического ганглия (Чазов, Исаченков, 1974).

СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНОВ

Секреция гормонов представлена совокупностью процессов, обуславливающих освобождение биосинтезированных гормональных соединений из эндокринных клеток в венозную кровь и лимфу. Секреторные процессы протекают спонтанно, обеспечивая некий базальный уровень гормонов в циркулирующих жидкостях. Эти клеточные процессы, как и биосинтез, подвержены внеклеточным регулирующим влияниям специфических для каждой эндокринной железы факторов (рилизинг-стимулов).

Секреторный процесс осуществляется железистыми клетками в покое и в условиях стимуляции, не непрерывно и равномерно,

а импульсно, отдельными дискретными порциями. Импульсный (квантовый) характер гормональной секреции обусловлен, по-видимому, циклическим характером процессов биосинтеза, внутриклеточного депонирования, транспорта гормонов, а также ритмическим поступлением рилизинг-стимулов. Каждая железа имеет свой собственный ритмический режим (паттерн) секреции гормона. Изменение паттерна может существенно влиять на гормональную эффективность.

Процессы секреции гормонов тесно сопряжены с процессами их биосинтеза. Степень их сопряженности зависит от химической природы гормона и особенностей механизмов его секреции. По особенностям механизмов секреторные процессы можно разделить на три типа: 1) освобождение гормонов из клеточных секреторных гранул (секреция белково-пептидных гормонов и катехоламинов); 2) освобождение гормонов из белковосвязанной формы (секреция тиреоидных гормонов); 3) относительно свободная диффузия гормонов через клеточные мембраны (стероидные гормоны).

Степень сопряженности биосинтеза и секреции возрастает от первого типа к третьему. Так, если в случае белково-пептидных гормонов, катехоламинов и тиреоидных гормонов эти процессы в определенной степени разобщены, то в случае стероидов интенсивность секреторных процессов почти целиком определяется уровнем их биосинтеза. И если регуляция секреции стероидных гормонов сводится по существу к регуляции их биосинтеза, то процессы биосинтеза и секреции остальных гормонов осуществляются в значительной мере раздельно.

Механизмы секреции гормонов изучаются в настоящее время с помощью электронной цитоауторадиографии и иммунофлюоресценции.

Освобождение белково-пептидных гормонов и катехоламинов из секреторных гранул — наиболее сложная по физиологической природе и наиболее типичная для секреторного процесса форма секреции гормонов. Важнейшим структурно-функциональным элементом такого рода секреторных процессов являются специализированные клеточные органеллы — секреторные гранулы (везикулы) — морфологически особые образования овоидной формы диаметром 100–600 нм, окруженные тонкой липопротеидной мембраной. На электронно-микроскопических снимках в них отчетливо выявляется центральная электронноплотная субстанция и окружающая ее мембрана. Секреторные гранулы гормонпродуцирующих клеток, как и всех железистых образований, изначально возникают из комплекса Гольджи. Элементы комплекса окружают прогормон или гормон, постепенно формируя гранулы.

При этом сначала формируются большие гранулы, а из них — малые. Сформировавшиеся гранулы выполняют ряд взаимосвязанных функций в системе процессов, обуславливающих секрецию гормонов. Они могут быть местом активации пептидных прогормонов и последних этапов биогенеза катехоламинов. Другая важнейшая их функция — хранение гормонов в клетке до момента воздействия специфического секреторного стимула. Мембрана гранул ограничивает выход гормонов в цитоплазму и защищает гормоны от действия цитоплазматических ферментов, способных их инактивировать. Однако депонирование белково-пептидных и катехоламинных гормонов в недиффундируемой форме обеспечивается не только гранулярной мембраной. Большое значение в механизмах депонирования имеют некоторые вещества и ионы, содержащиеся внутри гранул. К их числу относятся белки, нуклеотиды, ионы, образующие нековалентные комплексы с гормонами и тем самым еще больше подавляющие способность последних проникать через мембрану.

В депонировании инсулина и проинсулина, по-видимому, принимают участие ионы Zn^{2+} , содержащиеся обычно в значительных количествах в гранулах β -клеток поджелудочной железы. Инсулин в комплексе с ионами Zn^{2+} становится малорастворимым и практически не выходит из секреторных гранул. Следует отметить, что обнаружение способности Zn^{2+} резко снижать растворимость инсулина послужило основанием для создания фармакологического препарата «инсулин — цинк-суспензия», обладающего пролонгированным действием по сравнению с обычным, растворимым инсулином.

Возвращаясь к функциональным характеристикам секреторных гранул, необходимо остановиться еще на одном их свойстве, играющем решающую роль в собственно секреторном процессе. Гранулы обладают способностью направленно перемещаться (транслоцироваться) к периферии клетки и транспортировать депонированные в них гормоны к плазматическим (клеточным) мембранам. Это движение гранул в некоторых внутрисекреторных клетках осуществляется при участии особых «контрактильных» («двигательных») органелл клетки — тонковолокнистых микрофиламентов (диаметр 5 нм), построенных из сократительного белка актина, полых микротрубок (диаметр 25 нм), состоящих из комплекса сократительных белков тубулина и динеина, и волокнистых промежуточных филаментов (диаметр 10–12 нм), построенных из ряда белков (доминирующий белок — виментин). Показано, что обработка клеток ядами цитохалазином В, специфически разрушающим микрофи-

ламенты, либо колхицином, колцемидом или винбластином, вызывающими диссоциацию микротрубок, приводит к торможению секреторных процессов. Внутриклеточный транспорт гранул, осуществляемый при участии микрофиламентов и микротрубок, как и все активные двигательные процессы, энергозависим и требует расхода АТФ. Кроме того, для его осуществления также необходимо присутствие Ca^{2+} , без которого движение гранул прекращается. Транспортированные к плазматическим мембранам гормональные гранулы могут вступать с ними в контакт. Мембраны гранул и плазматические мембраны при участии Ca^{2+} контактируют между собой, и содержащийся в гранулах секрет выбрасывается во внеклеточное пространство через образующиеся в клеточной мембране «поры» (Орси и др., 1973). Этот процесс называется экзоцитозом (эмиоцитоз, или обратный пиноцитоз). После завершения экзоцитоза опустошенные гранулы способны реконструироваться и возвращаться в цитоплазму (рис. 30).

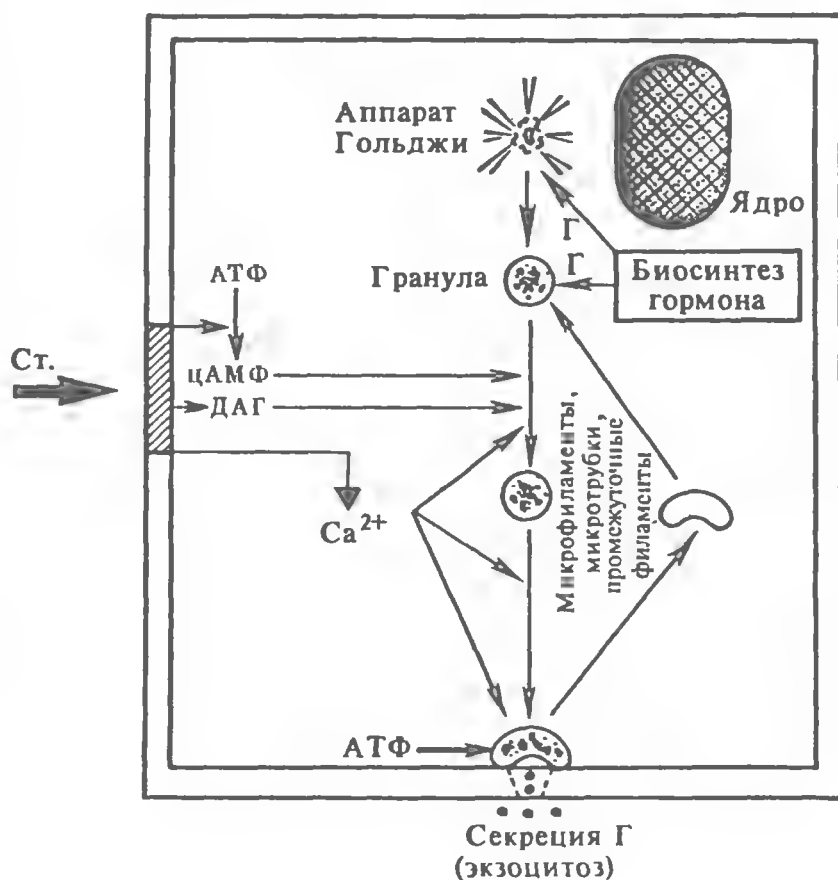


Рис. 30. Механизмы секреции гормонов, аккумулированных в секреторных гранулах:

Г — гормон, ДАГ — диацилглицерин, Ст. — стимул

Таким образом, секреторные гранулы являются специализированным аппаратом гормонпродуцирующей клетки, который обуславливает: 1) окончательное образование гормона, 2) его хранение в недиффундирующей форме, 3) внутриклеточный транспорт и гормональный экзоцитоз. Последовательность событий, приводящих к секреции хранимых в гранулах гормонов, можно представить сле-

дующим образом. Специфический регуляторный стимул секреции, поступающий в гормонпродуцирующую ткань, прежде всего вызывает усиленное образование в разных железах либо циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), либо диацилглицерина (ДАГ), а также увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} в результате их усиленного вхождения через плазматическую мембрану извне и (или) освобождения из связанной внутри клетки формы (рис. 30). Ионы Ca^{2+} , цАМФ и ДАГ стимулируют энергозависимый переход гормональных гранул к клеточной мембране, по-видимому, при участии структур цитоскелета и обеспечивают контакт липидной мембраны гранул с плазматическими мембранами. После достижения контакта гранулы расплавляются, причем Ca^{2+} также играет существенную роль в их структурной перестройке. В результате расплавления гранул происходит выброс водорастворимых гормонов через липопротеидные мембраны клетки в тканевую жидкость. В свою очередь часть опустошенных гранул может реконструироваться и возобновлять свои функции, другая часть необратимо распадается, а их место занимают гранулы, новообразованные из комплекса Гольджи.

Возможно, что некоторая часть гранул лизирует в цитоплазме. В этом варианте гормон диффундирует через цитоплазматическую мембрану в тканевую жидкость.

Освобождение тиреоидных гормонов из белковосвязанной формы. Секреция тиреоидных гормонов более тесно, чем в предыдущем случае, сопряжена с их биосинтезом и прежде всего с последней его стадией — ферментативным отщеплением T_3 и T_4 от тиреоглобулина. Данная стадия биосинтеза одновременно составляет, по существу, главный механизм секреции гормональных йодтиронинов. Содержащийся в коллоиде фолликулов щитовидной железы йодисинтезированный тиреоглобулин является внеклеточной формой хранения синтезированных в железе тиреоидных гормонов. Выход гормонов из фолликулярной полости в кровь требует первоначального захвата коллоидных капель эпителиальными клетками фолликулов, что и осуществляется с помощью их пиноцитоза (эндоцитоза). Этот энергозависимый процесс является по направленности обратным экзоцитозу. Эндоцитированные капли коллоида, как уже упоминалось, захватываются в клетках лизосомами. В процессе перемещения коллоидальных капель от мембраны клеток к лизосомам могут играть важную роль микрофиламенты и особенно микротрубки (Нюнес и др., 1973). В лизосомах, захвативших коллоидные капли (фаголизосомы), как указывалось, происходит протеолиз тиреоглобулина с освобождением

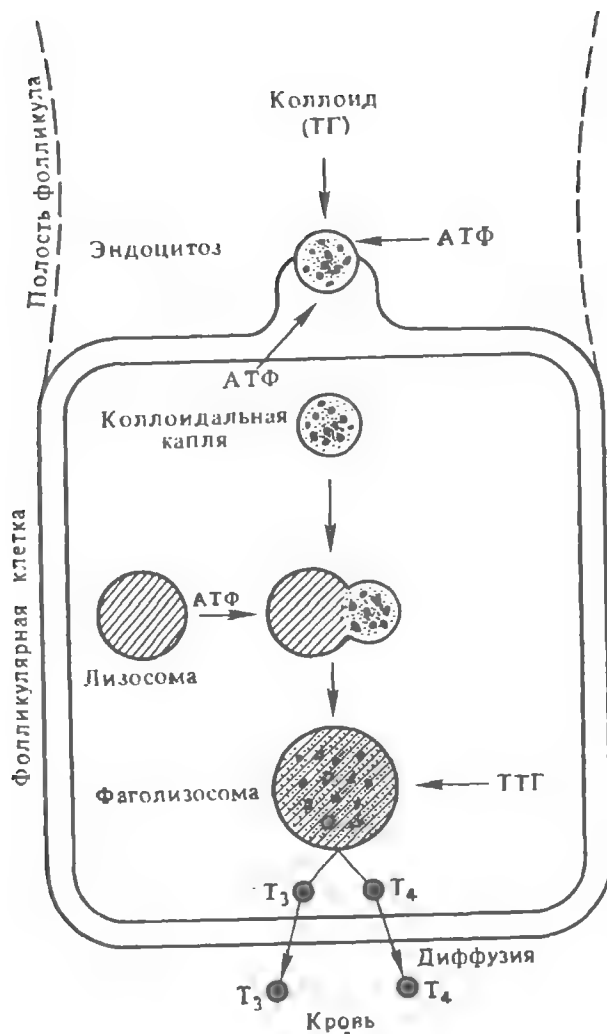


Рис. 31. Секретия тиреоидных гормонов:
ТГ — йодированный тиреоглобулин

щих клеток в кровь в соответствии с градиентом гормональной концентрации по обе стороны клеточной мембраны (Иошикура и др., 1968). Однако имеются данные и об участии гранул и микрофиламентов в секреции стероидов (Нуссдорф и др., 1978).

T_3 , T_4 , а также ДИТ и МИТ (рис. 31). Свободные йодтиронины и йодтирозины, обладающие высокой липофильностью, могут относительно легко диффундировать сначала через мембраны фаголизосом в жидкую часть цитоплазмы, а оттуда через плазматическую мембрану — в кровь.

Секреция стероидных гормонов. Стероидные гормоны, синтезированные в клетках соответствующих эндокринных желез, содержатся в составе липидных капель растворимой части цитоплазмы в свободном виде. В силу высокой липофильности стероидов они могут относительно свободно диффундировать через плазматические мембраны в кровь, не накапливаясь в продуцирующих их клетках. В данном случае процесс секреции гормонов, очевидно, сводится в основном к их диффузии из гормонпродуцирую-

ПУТИ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Биосинтез и секреция гормонов, как и все клеточные процессы, регулируемы. Один из уровней их регуляции — внутриклеточный. Специфическая направленность спонтанных процессов продукции гормонов контролируется генетически и ферментативно. Кроме того, они, как и многие многоступенчатые биохимические реакции, в той или иной степени саморегулируются по общему принципу обратной связи, согласно которому предшествующие стадии цепи реакций могут тормозиться или усиливаться (реже) продуктами последующих стадий. Например, в процессе синтеза стероидных гормонов аналогичный эффект способны оказывать в коре надпочечников очень высокие концентрации кортикостероидов. Усиленная секреция пептидных гормонов или катехоламинов может контролировать их биосинтез и т.д.

Вместе с тем внутриклеточная регуляция и саморегуляция гормонпродуцирующей функции клеток эндокринных желез имеет узкие пределы и в состоянии обеспечить лишь относительно малоизменяющийся базальный уровень их деятельности. Физиологическое значение этих регуляций в количественном плане ограничено.

Первостепенная роль в регуляции функций эндокринных клеток принадлежит межклеточным, системным механизмам контроля, ставящим функциональную активность железы в зависимость от физиологического состояния всего организма. Именно системные регуляторные влияния на функциональную активность эндокринных желез и обуславливают главную физиологическую роль желез — направленное приведение в соответствие уровня и соотношения обменных процессов с потребностями целого организма (Юдаев, 1956, 1960). Вне системной регуляции работа эндокринных желез теряет физиологический смысл. Нарушение регуляторных процессов может привести к глубокой патологии функций желез, и, следовательно, всего организма в целом.

Установлено, что каждая эндокринная функция имеет свою, ей присущую и тесно связанную с ней систему внешней регуляции, специфически определяющую уровни биосинтеза и секреции соответствующих гормонов, а также морфологическое состояние гормонпродуцирующего органа.

Регуляторные влияния при этом могут быть как стимулирующими, так и тормозящими. Однако межклеточные регуляторные

механизмы не только оказывают «прямое» действие на зависимые от них эндокринные процессы, но и сами испытывают со стороны последних обратные координирующие влияния (тормозящие или возбуждающие). Таким образом, каждая эндокринная функция не только регулируется, но и саморегулируется на внеклеточном, системном, уровне, включает специализированную совокупность не только прямых, но и обратных контролирующих связей (М.М.Завадовский, 1935).

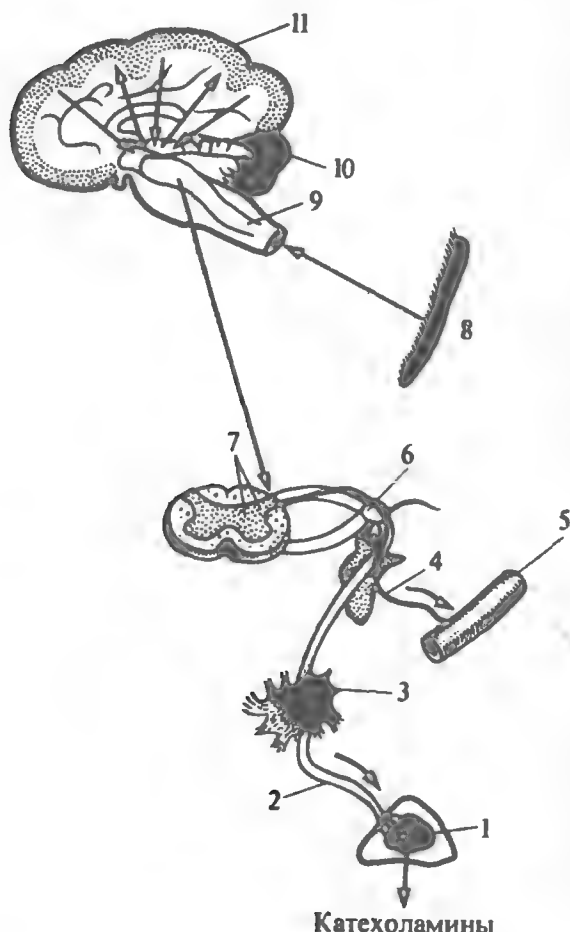
Системная регуляция и саморегуляция продукции гормонов как важнейший компонент эндокринных функций определяет важные для организма биоритмы — спонтанные, суточные (циркадные), сезонные, половые. При нарушениях процессов регуляции возникают десинхронизации эндокринных функций, приводящие к глубокой патологии организма.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Известно несколько физиологических механизмов специфического контроля эндокринных желез. К ним относятся: нервный, нейроэндокринный, эндокринный, неэндокринный гуморальный.

Нервная (импульсно-медиаторная) регуляция. Прямой нервный контроль работы эндокринных желез, обеспечиваемый иннервацией секреторных клеток, — скорее исключение из правила, нежели правило для эндокринной системы. Значительное количество нервных окончаний, подходящих к большинству эндокринных органов, вступает в синаптические контакты не с их секреторными клеточными элементами, а с кровеносными сосудами, которые обильно оплетают гормонпродуцирующие клетки. В этих случаях перерезка нервов или раздражение их периферического конца первично изменяет в основном кровоснабжение желез, но не их функцию. Следовательно, иннервация таких органов главным образом сосудистая (вазомоторная), а не функциональная (секреторная). Вместе с тем известны отдельные, физиологически важные случаи прямой нервно-проводниковой регуляции эндокринных функций, причем прямые нервные влияния в этих случаях играют важную или даже определяющую роль в работе иннервируемых органов. К регулируемым с помощью чисто нервных, обычных проводниково-медиаторных механизмов железам относятся мозговой слой надпочечников и другие участки хромаффинной ткани, нейроэндокринные зоны гипоталамуса и эпифиз.

Регуляция функций мозгового слоя надпочечников. Важнейший регулятор (стимулятор) биосинтеза и секреции катехоламинов в надпочечниковой железе — симпатический большой чревный нерв (Чебоксаров, 1910) (рис. 32). Большой чревный нерв состоит в основ-



ном из преганглионарных, миелиновых волокон, берущих начало от симпатических центров, расположенных в грудной области спинного мозга. Ветви нерва, подходящие к надпочечникам, не прерываются в ганглиях и, следовательно, медиатором их возбуждения в надпочечниковой железе является ацетилхолин. Последний выделяется в синаптическую щель из везикул пресинаптиче-

Рис. 32. Нервная регуляция функций мозгового слоя надпочечников:

1 — мозговой слой надпочечника, 2 — ветвь большого чревного нерва, 3 — солнечное сплетение, 4 — вазомоторный нерв, 5 — кровеносный сосуд, 6 — симпатический ганглий, 7 — спинномозговой симпатический центр, 8 — рецептивное поле, 9 — ретикулярная формация, 10 — симпатические центры гипоталамуса, 11 — кора больших полушарий

ской мембраны в ответ на возбуждение, приходящее по нерву, взаимодействует с никотиновыми холинорецепторами и вызывает усиление синтеза и секреции адреналина и норадреналина железой (Тёнеи и др., 1973). Хромаффинная ткань — гомолог симпатических ганглиев и, по существу, функционально эквивалентна постганглионарным (безмиелиновым) симпатическим волокнам и их синапсам. Однако если постганглионарные нервные волокна выделяют в интрамуральных (внутриорганных) окончаниях в качестве медиатора преимущественно норадреналин, то мозговой слой надпочечников выделяет в кровь смесь обоих катехоламинов обычно с преобладанием адреналина. В связи с этим хромаффинную ткань можно рассматривать как модифицированное периферическое звено симпатической нервной системы, осуществляющее свое воздействие гуморально. Мозговой слой надпочечников и симпатическая нервная система функционируют в тесной взаимосвязи и представляют собой единую систему регуляции — симпато-адреналовую (Кеннон, 1928; Орбели, 1928).

Таким образом, один из главных способов регуляции продукции катехоламинов в надпочечниках — нервно-рефлекторный механизм, эффекторное звено которого представлено большим чревным нервом. Центральное звено данной рефлекторной дуги находится в симпатических центрах спинного мозга и, кроме того, в вегетативных центрах гипоталамуса. Именно этим путем, начинающимся с экстеро- и интерорецепторов, осуществляется быстрый рефлекторный выброс катехоламинов надпочечниками в ответ на различные воздействия — эмоциональное возбуждение, болевые сигналы, мышечную нагрузку, охлаждение, гипоксию, гипотонию, гипогликемию и т.д. Наряду с секрецией симпатические влияния значительно ускоряют и синтез катехоламинов.

Нервно-рефлекторная регуляция — важнейший, но не единственный механизм контроля работы мозгового слоя надпочечников. Изменение уровня секреторных процессов в железе может происходить и в условиях ее денервации под влиянием прямых гуморальных воздействий. К числу физиологических факторов, гуморально стимулирующих выброс катехоламинов из надпочечников, относятся гипогликемия, гиполипоецидемия, действие ацетилхолина, инсулина, кортикостероидов и др. Действие ацетилхолина усиливается низкими концентрациями адреналина. Вместе с тем сами катехоламины ингибируют активность тирозингидроксилазы и тем самым тормозят собственный синтез.

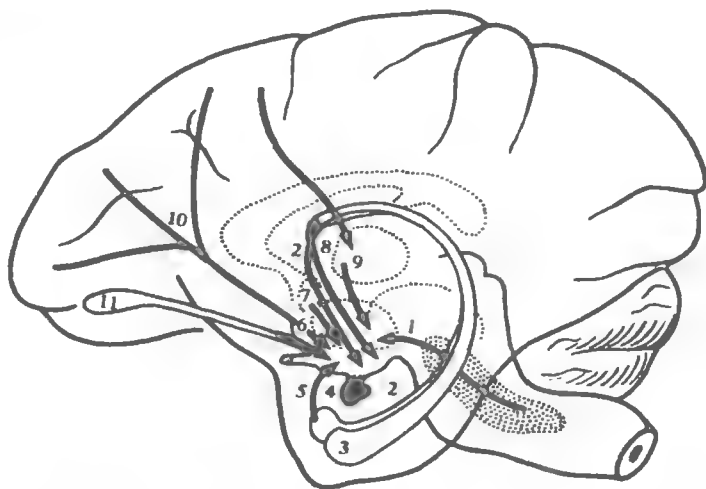
Большинство гуморальных факторов воздействует главным образом на освобождение гормоноидов из секреторных гранул. Синтез же катехоламинов в условиях денервации железы после воздействия стимулирующих секрецию гуморальных агентов резко замедлен.

Регуляция функций нейроэндокринных областей гипоталамуса. Определенные области гипоталамуса служат важнейшими нейроэндокринными образованиями, продуцирующими группу аденогипофизотропных РФ и нейрогипофизарных гормонов. В гипоталамусе осуществляется наиболее важная в физиологическом плане связь нервной и эндокринной систем. В гипоталамических образованиях на уровне одних и тех же нейронов происходит трансформация нервно-импульсного в специфический эндокринный процесс. Изменения биосинтеза и секреции нейрогормонов, очевидно, — результат усиления или затухания в гормонпродуцирующих клетках гипоталамуса нервного возбуждения, в частности, под влиянием импульсов, приходящих к ним от других мозговых нейронов (Гаррис, 1955, Сентаготан, 1956–1965). Эти возбуждающие и тормозящие импульсы подаются к гипоталамическим центрам по ряду афферентных проводниковых путей головного мозга, проходящих в нисходящем и восходящем

направлениях, а также внутригипоталамически (рис.33). Наибольший интерес представляют, очевидно, прямые афферентные связи. К прямым нисходящим афферентным путям, по-видимому, относятся: неокортикально-гипоталамические пути; гиппокампо-гипоталамический тракт, соединяющий гиппокамп (старая кора) в основном с медиокаудальными гипоталамическими ядрами, регулирующими главным образом кортикотропную функцию гипофиза; медиальный переднемозговой пучок, связывающий старую и новую кору с передним и средним отделами гипоталамуса; амигдало-гипоталамический тракт и *stria terminalis*, связывающие миндалевидный комплекс подкорки больших полушарий с ядрами переднего и среднего отделов подбугровой области; таламо-гипоталамические пути, связывающие габенулярную область таламуса с гипоталамусом. Из прямых восходящих афферентных путей, непосредственно регулирующих эндокринные функции гипоталамуса, наибольшее значение имеет, по-видимому, массивный мезенцефало-гипоталамический тракт, связывающий переднюю часть среднего мозга и мезенцефальную ретикулярную формацию с нейроэндокринными областями межуточного мозга. Кроме того, внутри самого гипоталамуса есть многочисленные комиссуральные пути, обеспечивающие внутригипоталамические взаимодействия между разными нейроэндокринными ядрами и имеющие исключительно важное значение в работе эндокринной системы в целом.

Рис. 33. Нервные связи гипоталамических центров с другими отделами мозга:

1 — путь от ретикулярной формации ствола, 2 — конечная полоска (*stria terminalis*), 3 — гиппокамп, 4 — гипофиз, 5 — вентроамигдалофугальный путь, 6 — медиальный передне-мозговой пучок, 7 — септо-гипоталамический путь, 8 — основная часть свода (*foxtix*), идущая от гиппокампа, 9 — таламо-гипоталамический тракт, 10 — связи неокортекса с гипоталамусом, 11 — обонятельная луковица



Таким образом, функциональная активность гипоталамических нейроэндокринных клеток может непосредственно контролироваться различными отделами головного мозга (новая и старая кора, подкорковые образования, таламус, средний мозг) с помощью нервных импульсов, поступающих по различным афферентным путям. При этом работа каждой функциональной группы нейронов подбуг-

ровой области может быть непосредственно связана с функциями других групп, что реализуется через комиссуральные связи внутри гипоталамуса.

Наряду с прямыми нервными связями гипоталамические нейроэндокринные центры имеют ряд не прямых. Эти связи осуществляются главным образом через ретикулярную формацию и переднее серое вещество среднего мозга. С их помощью функции гипоталамуса могут контролироваться сверху новой корой больших полушарий, лимбической системой, таламусом, а снизу — средним, продолговатым и спинным мозгом. Установлено, что деафферентация гипоталамических центров резко подавляет их функции.

Регуляторные влияния, поступающие по нервно-проводниковым путям к клеткам гипоталамуса, могут реализоваться с помощью различных медиаторных систем. Нейромедиаторы, реализующие нервные влияния на различные гипоталамические структуры, — норадреналин, дофамин, серотонин, а также окситоцин, вазопрессин и люлиберин (Науменко и др., 1975–1988; Бабичев и др., 1980–1990).

Определение точной локализации путей и механизмов нервного контроля эндокринных функций гипоталамических центров чрезвычайно сложно. Они интенсивно исследуются с помощью микроионэлектрофореза, иммунофлюоресцентного метода, гисторадиоавтографии и т.д.

Помимо внешних влияний, осуществляемых посредством нервных путей, функции гипоталамических ядер самоконтролируются гуморально стимулами, поступающими от эндокринных желез, секреторная активность которых зависит от гипоталамуса.

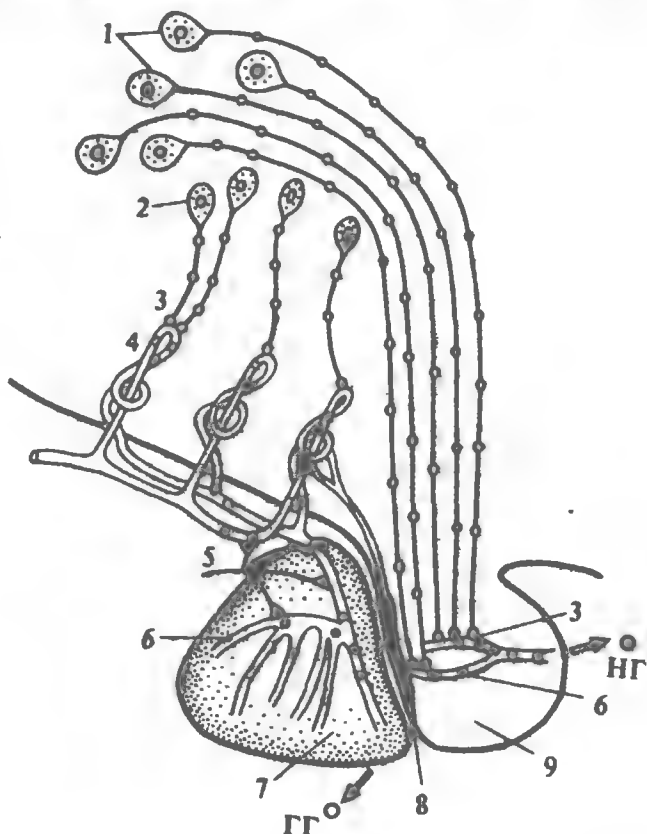
Регуляция функций эпифиза. Главным регулятором мелатонинпродуцирующей функций эпифиза являются, по-видимому, ветви верхнего шейного симпатического нерва. При участии адренергических механизмов импульсы, идущие по волокнам этого нерва, усиливают превращение серотонина в мелатонин, активируя оксиндол-О-метилтрансферазную реакцию.

Нейроэндокринная (гипоталамическая) регуляция функций эндокринных желез. Ряд анатомо-физиологических данных позволил постулировать функциональную зависимость гипофиза от головного мозга. Уже сама топография гипофиза, его тесный анатомический контакт с гипоталамусом давали веские основания для этого предположения. Кроме того, был накоплен большой и разнообразный физиологический материал, демонстрирующий определяющее влияние мозговых структур на функционирование как са-

мого гипофиза, так и зависимых от него периферических эндокринных желез (Гаррис и др., 1937, 1948, 1952; Эскин и др., 1956; Флерко, 1957). Полученные данные позволили полагать, что эндокринные реакции, связанные с гипофизом, можно рассматривать как рефлекс, центральная часть которого локализована в гипоталамусе, а эффекторное звено гормональной природы. При этом способы гипоталамо-гипофизарной передачи некоторое время пытались трактовать с точки зрения прямой функциональной (секреторная) иннервации гипофиза, идущей от нейронов гипоталамуса. Однако такая трактовка натолкнулась на существенную трудность. Морфологические исследования иннервации клеток гипофиза обнаружили, что аксоны гипоталамических нейронов прерываются в области срединного возвышения (*eminentia mediana*) нейро-гипофиза, т.е. на границе гипоталамуса и гипофиза, или проникают в заднюю гипофизарную долю. Однако они не достигают передней и средней долей, в которых образуется наибольшее количество гормонов (рис. 34). Симпатические же волокна ветви верхнего шейного ганглия, иннервирующие аденогипофиз, оканчиваются на стенках сосудов и выполняют только вазомоторную, но не секреторную функцию.

Рис. 34. Особенности иннервации гипофиза:

1 — нейроны крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса, 2 — нейроны мелкоклеточных ядер переднего гипоталамуса, 3 — нервно-сосудистые контакты в области срединного возвышения гипофиза и его задней доли, 4 — первичная капиллярная сеть срединного возвышения, 5 — симпатические нервные волокна, 6 — сосуды передней, средней и задней долей, 7 — передняя доля гипофиза, 8 — средняя доля гипофиза, 9 — задняя доля гипофиза; точками обозначен нейросекрет; ГГ — гипофизарный гормон, НГ — нейрогормон (нейро-секрет)



Каким же образом гипоталамические центры могут влиять на аденогипофиз? Оказалось, что данная железа имеет особый тип кровоснабжения, отличающий ее от других эндокринных орга-

нов (рис. 35), двойную сеть капилляров: одна возникает из ветвей верхних гипофизарных артерий и распределяется в ткани срединного возвышения, другая образуется в аденогипофизе за счет ветвления сосудов, отводящих кровь от первой сети. Таким образом, ткани передней и средней гипофизарных долей получают кровь, прошедшую через первичное капиллярное русло срединного возвышения по системе портальных сосудов (Грин, 1946; Гаррис, 1948). При этом портальные сосуды, снабжающие кровью гипофиз, берут начало от капиллярных корней сосудистой сети, локализованной в месте сродоточения окончаний большого количества аксонов гипоталамических нервных клеток. Последние образуют в срединном возвышении особую систему нервно-сосудистых контактов, которые не имеют вазомоторного значения.

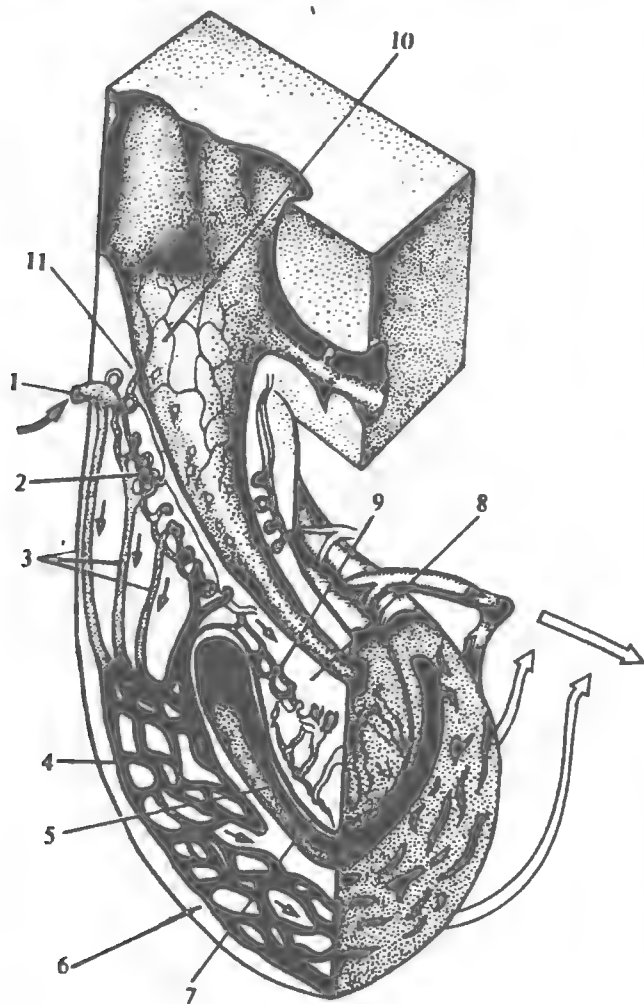


Рис. 35. Кровоснабжение гипофиза (по Сентаготти и др., 1965):

1 — верхняя гипофизарная артерия, 2 — первичная капиллярная сеть срединного возвышения, 3 — портальные сосуды (вены), 4 — вторичная капиллярная сеть, 5 — гипофизарная щель, 6 — передняя доля, 7 — средняя доля, 8 — задняя доля, 9 — капиллярные петли задней доли, 10 — гипоталамус, 11 — срединное возвышение; стрелками обозначено направление движения крови; в светлых сосудах — артериальная кровь, в темных — венозная

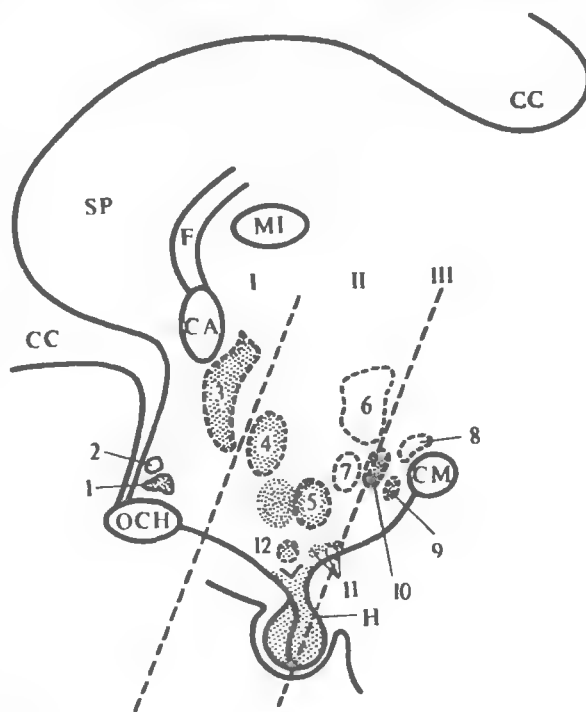
Эти данные позволяли предполагать, что гипоталамус способен регулировать аденогипофиз с помощью нейрогуморов, образующихся в нервных клетках и приносимых в гипофиз с кровью по системе портальных сосудов. Казалось бы, наиболее вероятными кандидатами на такого рода гипоталамические нейрогуморы являются обычные нейромедиаторы (норадреналин, ацетилхолин и др.), выделяемые окончаниями нервных волокон и транспортируемые в гипофиз с кровью. Однако это предположение впоследствии не подтвердилось: обычные медиаторы, как правило, не обладали способностью специфически регулировать секрецию гипофизарных гормонов.

В 30–40-е гг. Е. и Б.Шарреры (1937, 1941) открыли феномен нейросекреции, присущий ряду клеток мозга беспозвоночных и позвоночных животных и, в частности, нейронам гипоталамуса. Сущность данного феномена сводится к образованию и секреции некоторыми нейронами особой субстанции, избирательно окрашиваемой гистохимически хромовоквасцовым гематоксилином по Гомори с флоксином или паральдегидфуксином. Образующаяся в перикарионе тела нервной клетки окрашиваемая субстанция (нейросекрет) накапливается в цитоплазматических гранулах, транспортируется по нервным волокнам к месту нервно-сосудистых контактов, где сбрасывается в кровь.

Дальнейшие исследования показали, что нейросекреторные процессы (образование и выделение особых окрашиваемых продуктов) закономерно выявляются в супраоптических и паравентрикулярных ядрах переднего гипоталамуса, т.е. в его крупноклеточных ядрах, и имеют прямое отношение к секреции вазопрессина и окситоцина или их аналогов. Доказано, что эти гормоны образуются в гипоталамических клетках и, входя в состав нейросекрета, транспортируются по аксонам вместе с нейрофизинами в заднюю часть гипофиза, депонируются там и затем могут секретироваться в общую (системная) циркуляцию (Шаррер, 1954; Поленов, 1962, 1964). Гистохимический и химический анализы нейрогуморальных факторов, регулирующих функции аденогипофиза, показали, что они не являются ни Гомори-положительным нейросекретом, ни нейрогипофизарными гормонами (вазопрессин, окситоцин или их аналоги). Вместе с тем гистологические и физиологические данные, полученные с помощью стереотаксической микроэлектродной техники, установили, что сре-

Рис. 36. Локализация гипоталамических ядер: саггитальный план (по Шрейберу, 1963):

штриховые линии отделяют передний (I), средний (II) и задний (III) гипоталамус; ядра: 1 — супраоптическое, 2 — супрахиазматическое, 3 — паравентрикулярное, 4 — дорсомедиальное, 5 — вентромедиальное, 6 — гипоталамическое заднее, 7 — перивентрикулярное, 8 — супрамамиллярное, 9 — премамиллярное, 10 — туберомамиллярное, 11 — боковое туберальное, 12 — аркуатное; СА — передняя комиссура, СС — мозолистое тело, СМ — сосковидное (мамиллярное) тело, F — свод (fornix), H — гипофиз, MI — межуточная масса, OCH — перекрест зрительного тракта, Sp — прозрачная перегородка; точками обозначены структуры, осуществляющие эндокринную функцию



динное возвышение, от которого начинаются порталные сосуды аденогипофиза, морфофункционально связано не с крупноклеточными (Гомори-положительными), а мелкоклеточными (Гомори-отрицательными) гипоталамическими ядрами. В отличие от крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса мелкоклеточные ядра, связанные с регуляцией аденогипофиза, расположены в медиобазальной и отчасти задней его частях. К ним относятся паравентрикулярные, вентромедиальные, аркуатные ядра среднего гипоталамуса, а также преаммилярные ядра его заднего отдела (рис. 36). От определенных нейронов, расположенных в зоне указанных мелкоклеточных ядер, к срединному возвышению проходят группы аксонов, которые вступают в особые контакты с сосудами первичной капиллярной сети. В эти сосуды сбрасываются гипофизотропные РФ (см. гл. 3), образующиеся в мелкоклеточных гипоталамических ядрах и являющиеся главными нейрогуморальными регуляторами функций аденогипофиза. Следует напомнить, что к числу гипофизотропных факторов гипоталамуса наряду с пептидами относится и дофамин, ингибирующий секрецию ЛТГ, а также СТГ. По-видимому, дофамин — не только нейромедиатор, регулирующий функции гипоталамуса, но и РФ последнего, регулирующий функции гипофиза. То же, видимо, можно сказать и о норадреналине, участвующем в контроле секреции АКТГ. Стереотаксическим методом установлена примерная локализация нейронов, образующих некоторые РФ. Так, ТРФ образуется в нервных клетках области, расположенной каудальнее паравентрикулярных ядер, КРФ — преимущественно в области преаммилярных и паравентрикулярных ядер, люлиберин — в аркуатной зоне (Сентаготаи и др., 1962; Буньон и др., 1982). Секретция люлиберина клетками аркуатной зоны (тонического центра секреции) контролируется нервными импульсами, поступающими в них по межгипоталамическим путям из преоптической области переднего гипоталамуса. При этом циклический (женский) или ациклический (мужской) тип импульсации, исходящий из преоптической области, определяет циклический или ациклический характер секреции люлиберина аркуатными нейронами (Бабичев, 1969, 1981). Показано, что уровень активности преоптической области и ее характер определяются на ранних этапах онтогенеза животных концентраций тестостерона в организме.

Основной и общий механизм деятельности гипоталамических нейронов — это трансформация нервного импульса в специфический эндокринный процесс, сводящаяся к синтезу гормона в теле нейрона и сбрасыванию образовавшегося секрета из окончаний аксона в кровь в особых областях нервно-сосудистых контактов — нейрохемальных образованиях (Поленов, 1968; Акмаев, 1971–1974). Выявляются два

типа нейроэндокринных реакций (см. рис. 34). Один из них связан с образованием и секрецией РФ — главных регуляторов секреции гормонов аденогипофиза, другой — с образованием нейрогипофизарных гормонов. В первом случае гипоталамические гормоны образуются в мелкоклеточных ядрах подбугровой области, поступают по аксонам их нейронов в область срединного возвышения (нейрохемальное образование 1-го типа), где могут накапливаться и далее проникать в специальную систему портальной циркуляции аденогипофиза. Поступая по коротким портальным сосудам к клеткам аденогипофиза, РФ избирательно регулируют их функции. Во втором случае сами гормоны образуются в крупноклеточных ядрах переднего гипоталамуса, спускаются по аксонам в заднюю долю гипофиза (нейрохемальное образование 2-го типа), где депонируются, а оттуда могут поступать в системную циркуляцию и действовать на периферические органы.

Вместо постсинаптического элемента мышечных структур сосудов в нейрохемальной системе контактов выступает базальная мембрана периваскулярного пространства капилляров. Через нее гормоны, выделявшиеся из пресинаптической терминали, поступают внутрь капилляров. Поэтому такие нервно-сосудистые образования не вызывают возбуждения стенки сосудов, а обуславливают секрецию нейрогомона в кровь.

У насекомых типичные нейрохемальные органы — кардиальные тела (см. рис. 11), а у ракообразных — особые синусные железы.

Эндокринная регуляция сводится к непосредственному влиянию одних гормонов на синтез и секрецию других. Гормональную регуляцию эндокринных функций осуществляет несколько групп гормонов.

Роль гипофизарных гормонов. Особую роль в гормональной регуляции многих эндокринных функций играет передняя доля гипофиза. В различных ее клетках образуется ряд тропных гормонов, основное значение которых сводится к направленной стимуляции функций и трофики некоторых периферических эндокринных желез (коры надпочечников, щитовидной железы, гонад). К тропным гормонам относятся АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ и, вероятнее всего, СТГ. АКТГ специфически вызывает разрастание (гипертрофию и гиперплазию) пучковой зоны адреналовой коры и усиление в ее клетках синтеза глюкокортикоидов; ТТГ — главный регулятор морфогенеза фолликулярного аппарата щитовидной железы, различных стадий синтеза и секреции тиреоидных гормонов; ЛГ — основной стимулятор овуляции и образования желтого тела в яичниках, роста интерстициальных клеток в семенниках, синтеза эстрогенов, прогести-

нов и гонадальных андрогенов; ФСГ вызывает ускорение роста овариальных фолликулов, сенсибилизирует их к действию ЛГ, а также активирует сперматогенез; СТГ, действуя стимулирующим образом на секрецию печенью соматомединов, — главный регулятор линейного роста организма и анаболических процессов (рис. 37).



Рис. 37. Гипоталамо-гипофизарный контроль функций периферических желез:

сплошными стрелками обозначена стимуляция, пунктирными — торможение

Влияние тропных гормонов на контролируемые железы внутренней секреции имеет определяющий для их функционирования и трофики характер. После хирургического удаления гипофиза зависимые от него периферические железы подвергаются гипотрофии, в них резко подавляются процессы гормонального биосинтеза, их функции теряют способность изменяться под влиянием различных воздействий. Вследствие этого подавляются также процессы, регулируемые соответствующими периферическими железами. Электролитическое разрушение срединного возвышения нейрогипофиза или определенных зон гипоталамуса приводит к аналогичным, но несколько более слабо выраженным последствиям. Это, очевидно, связано с тем, что тропные функции гипофиза находятся под непосредственным контролем РФ, образующихся в гипоталамусе и секретирующихся в срединном возвышении. Введение тропных гормонов гипофизэктомизированным животным постепенно восстанавливает структуру и функцию зависимых от гипофиза эндокринных желез, а введение соответствующих РФ животным с разрушенным срединным возвышением, но с интактным гипофизом восстанавливает как тропные функции последнего, так и функции периферических желез.

Принято говорить не столько о гипофизарной регуляции надпочечников, щитовидной железы, гонад и т.д., сколько о единой

гипоталамо-гипофизарной регуляции, функциональных системах гипоталамус — гипофиз — соответствующие периферические железы. И действительно, такие системы, как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (система КРФ—АКТГ — глюкокортикоиды), гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная (система ТРФ—ТТГ— T_3 , T_4), гипоталамо-гипофизарно-гонадаляная (система ЛГ/ФСГ—РФ—ЛГ и ФСГ — половые стероиды), функционируют как единое целое. В них существуют не только прямые, нисходящие регулирующие связи, но и обратные, восходящие саморегулирующие (рис. 38).

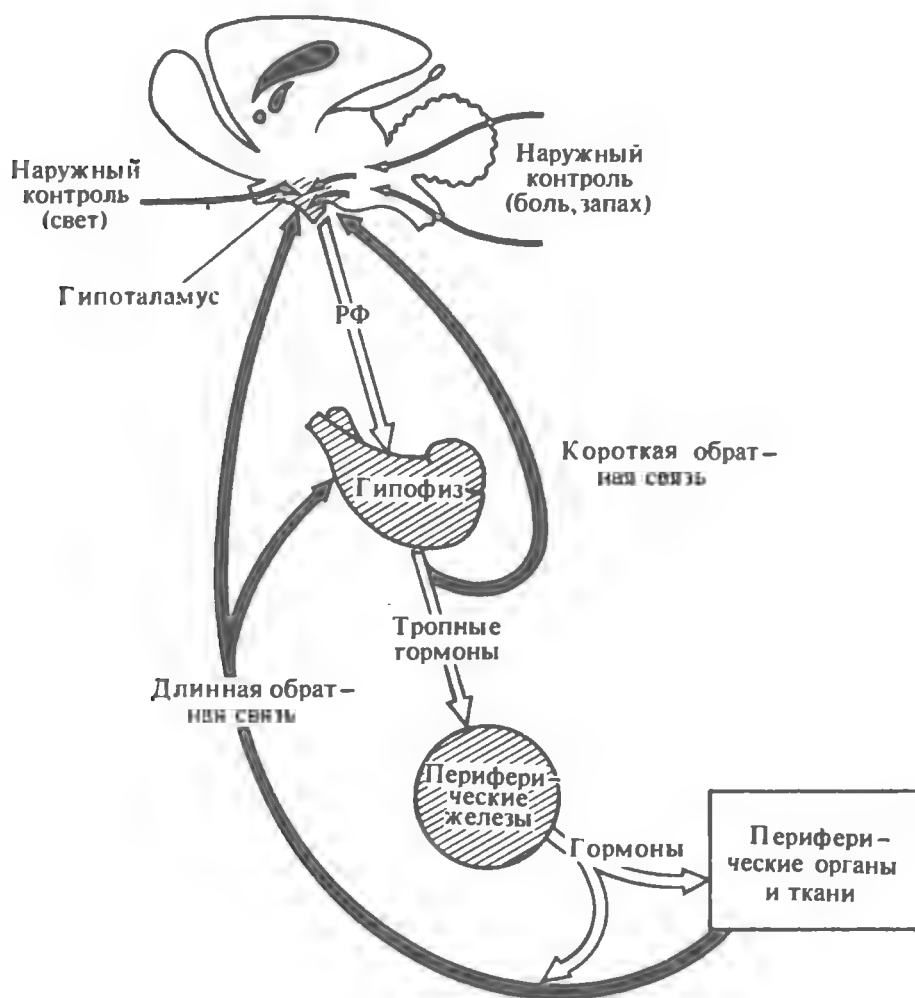


Рис. 38. Прямые и обратные связи в функциональных системах гипоталамус — гипофиз — периферические железы (по Сентаготаи и др., 1965)

Прямые связи начинаются в гипофизотропных областях гипоталамуса, которые получают по афферентным путям мозга внешние сигналы к пуску системы. Гипоталамический стимул в форме определенного релизинг-фактора передается в переднюю долю гипофиза, где усиливает или ослабляет секрецию соответствующего тропного гормона. Повышенные или сниженные концентрации послед-

него через системную циркуляцию поступают к регулируемой им периферической эндокринной железе и изменяют ее секреторную функцию.

Данные гормоны могут оказывать через кровь обратное влияние и на регулирующие их области гипоталамуса, и на соответствующие тропные функции гипофиза. Однако гипоталамус более чувствителен, чем гипофиз, к гормональным сигналам, поступающим по наружным обратным связям. Влияние периферических гормонов на гипофиз сводится не только к модуляции его базальной функции, но и к изменению чувствительности гипофизарных клеток к специфическим сигналам из гипоталамуса. Важное значение в процессах саморегуляции имеют также внутренние обратные связи, идущие от гипофиза к соответствующим гипоталамическим центрам.

Таким образом, гипоталамус в разбираемых функциональных системах выполняет двойную роль: с одной стороны, принимает сигналы, генерируемые вне системы, и посылает приказы по линии прямой связи к регулируемым эндокринным железам, с другой — реагирует на сигналы, поступающие изнутри системы, от регулируемых желез по принципу обратной связи. Эти две функции взаимодействуют между собой и интегрируются. Гипоталамус можно уподобить «компаратору», в котором смешиваются наружные и внутренние сигналы, сопоставляется уровень работы системы с потребностями организма.

По направленности физиологического действия обратные связи могут быть отрицательными (дегенеративными) и положительными (регенеративными). Первые самоограничивают, самокомпенсируют работу системы, вторые — ее самозапускают. Наиболее широкое значение в физиологии анализируемых систем имеют механизмы отрицательных связей. Обычно при удалении периферической железы, регулируемой гипофизом, или ослаблении ее функции секреция соответствующего тропного гормона возрастает. И, наоборот, введение гормона периферической железы или усиление ее функции приводит к торможению секреции тропного гормона. Так, введение тиреостатиков (например, метилтиоурацила или мерказолила), подавляющих синтез гормонов щитовидной железы, вызывает усиление секреции ТТГ, а это, в свою очередь, обуславливает зобогенный эффект. Если же животное, которому вводят тиреостатики, предварительно гипофизэктомировать или разрушить у него срединное возвышение, то зобогенного эффекта не развивается. В качестве другого примера можно привести викарную гипертрофию одного из надпочечников после хирургического уда-

ления второго. Такая операция вызывает быстрое падение содержания кортикостероидов в крови, что усиливает через гипоталамус адrenокортикотропную функцию гипофиза и вызывает повышение концентрации АКТГ в кровяном русле; повышение концентрации АКТГ вызывает компенсаторную гипертрофию оставшегося надпочечника, обеспечивает повышенную его функцию и тем самым выравнивает содержание кортикостероидов в крови. Наоборот, длительное введение кортикостероидов в организм подавляет секрецию АКТГ и вследствие этого секрецию эндогенных глюкокортикоидных гормонов.

Обратная связь может быть не только отрицательной, но и положительной. Так, и эстрогены, и прогестины могут усиливать при определенных условиях гонадотропную функцию гипофиза. Стимулирующее действие половых гормонов на гонадотропные функции гипофиза имеет существенное значение в физиологии половых циклов. Бейкером с сотр. (1976) показано, что гонады осуществляют саморегуляцию своих функций и посредством особого пептидного гормона ингибина, тормозящего секрецию ФСГ.

Наряду с прямыми и обратными связями внутри каждой системы гипоталамус — гипофиз — периферическая железа есть и «поперечные» связи, обеспечивающие межсистемные взаимодействия на разных уровнях.

Таким образом, тропные гормоны гипофиза — важнейшие гуморальные компоненты в регуляторных системах гипоталамус — гипофиз — периферические железы. Однако тропные гормоны способны действовать не только как регуляторы функций других эндокринных желез, но и непосредственно. Например, АКТГ как главный регулятор синтеза глюкокортикоидов влияет на многие обменные процессы через кору надпочечников. Вместе с тем он вызывает и ряд экстраадреналовых эффектов. К их числу относятся липолитический, меланоцитстимулирующий и некоторые другие прямые эффекты. Роль такого рода влияний гипофизарных гормонов, видимо, второстепенна.

Роль других гормонов. Среди негипофизарных гормонов, непосредственно регулирующих периферические эндокринные железы, можно назвать ангиотензины I, II и III, глюкагон, инсулин, панкреатический соматостатин и некоторые другие.

Ангиотензины (особенно ангиотензины II и III) — важнейшие физиологические стимуляторы синтеза альдостерона в коре надпочечников. При длительном действии они могут вызывать также гиперплазию клубочковой зоны адреналовой коры (Дэвис, 1961, 1975). Повышение концентрации ангиотензинов в крови —

следствие усиленной секреции фермента ренина почечным юкстагломерулярным аппаратом, который способствует образованию гормонов из неактивного белка-предшественника. Секреция же ренина регулируется объемом циркулирующей крови, степенью растяжения афферентных артерий клубочкового аппарата нефрона и соотношением ионов Na^+ и K^+ в крови (рис. 39). Снижение кровяного давления, растяжение артерий, а также падение отношения Na^+/K^+ усиливают секрецию ренина. Поскольку сам альдостерон, секреция которого контролируется ренином и ангиотензинами, регулирует соотношение ионов Na^+ и K^+ в крови, увеличивает объем циркулирующей жидкости и уровень артериального давления, гормональную систему ангиотензины II и III — альдостерон можно рассматривать как единую систему регуляции и саморегуляции солевого баланса и кровяного давления (Дэвис, 1961; Гросс, 1964; Колпаков и др.,

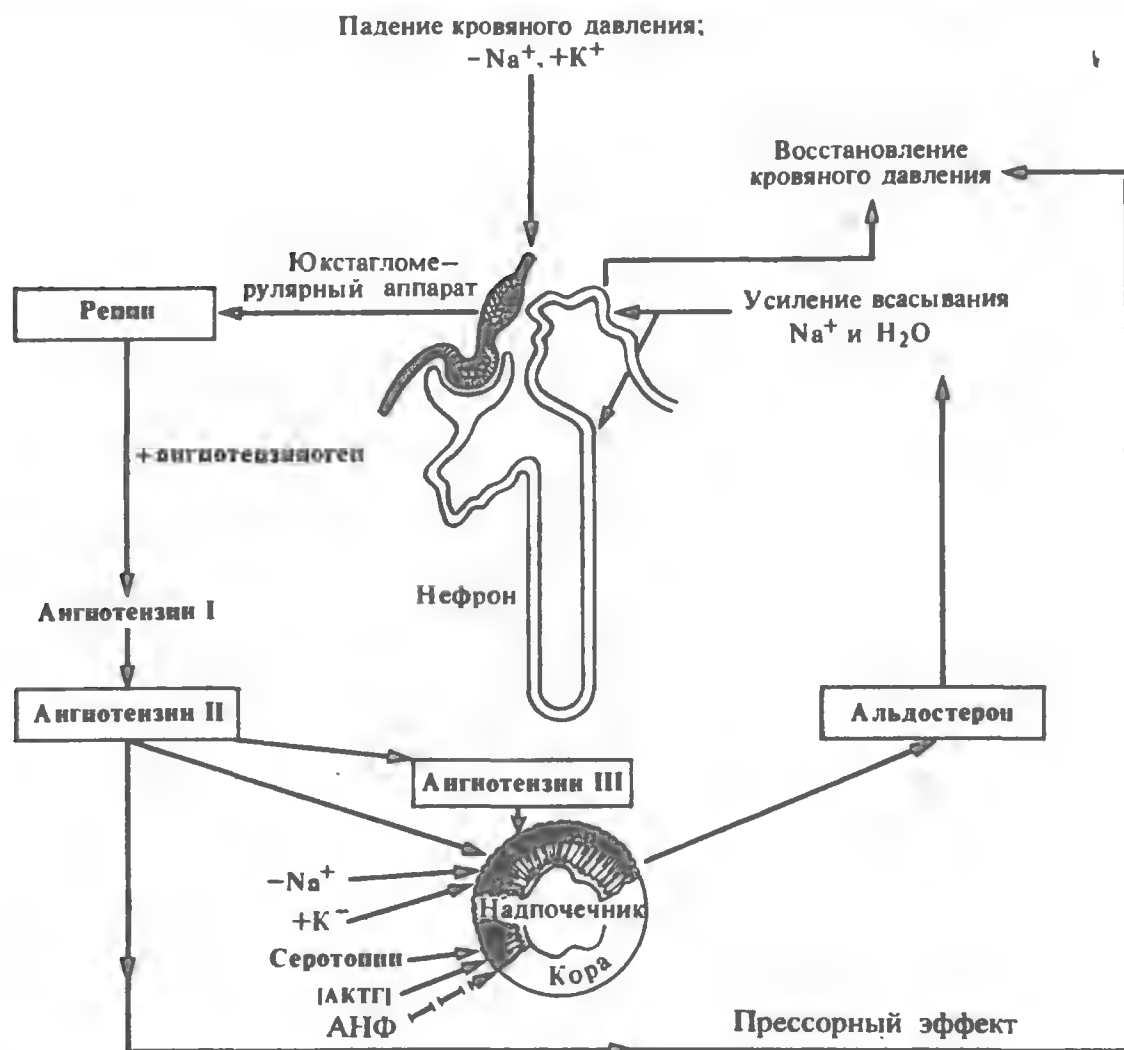


Рис. 39. Регуляция и саморегуляция гормональной системы ренин — ангиотензин — альдостерон (по П. Клеггу, А. Клегг, с изменениями, 1971)

1974). Гиперсекреция альдостерона приводит к подавлению секреции ренина, уменьшению концентрации ангиотензинов II и III в крови и нормализации секреции альдостерона. Снижение же секреции альдостерона приводит к уменьшению соотношения Na^+/K^+ в крови, снижает объем циркулирующей крови, что, в свою очередь, тормозит усиленную секрецию ренина и образование ангиотензина. В результате сдвиг в системе компенсируется. Ионы Na^+ и K^+ могут прямо действовать на кору надпочечников, а ангиотензин II — на кровеносные сосуды, вызывая вазопрессорный эффект. Кроме того, усиливать секрецию альдостерона может серотонин, а тормозить — дофамин. Ангиотензины II и III могут по механизму положительной обратной связи стимулировать продукцию ангиотензиногена и вазопрессина.

Глюкагон — гормон α -клеток поджелудочной железы и кишечника наряду с влиянием на углеводный и липидный обмены в периферических тканях может оказывать прямое стимулирующее действие на β -клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин. Инсулин вызывает гипогликемию, а глюкагон — гипергликемию, увеличивая одновременно и секрецию инсулина, который, в свою очередь, снижает концентрацию глюкозы в крови. Это один из путей саморегуляции уровня глюкозы в крови. Очевидно, по тому же принципу осуществляется гормонально обусловленная саморегуляция содержания жирных кислот в крови, так как глюкагон усиливает липолиз, а инсулин — липосинтез.

Инсулин, видимо, не обладает способностью непосредственно действовать на α -клетки островкового аппарата поджелудочной железы и прямо регулировать секрецию глюкагона. Этот эффект осуществляется путем изменения содержания глюкозы или жирных кислот в крови. Инсулин непосредственно контролирует секрецию катехоламинов надпочечниками и СТГ гипофизом. Поскольку адреналин и СТГ оказывают гипергликемическое и гиперлипоемическое действие, а инсулин вызывает противоположные эффекты, влияние последнего на секрецию адреналина и СТГ можно оценивать как еще один путь саморегуляции обмена углеводов и жиров. Вместе с тем инсулин и СТГ усиливают синтез белка в ряде тканей. В связи с этим стимуляцию инсулином секреции СТГ можно рассматривать и как своеобразное усиление инсулинового анаболического эффекта, как особый механизм положительной обратной связи.

Соматостатин — (панингибин) сильный ингибитор секреции глюкагона, инсулина, продукции СТГ и некоторых других гор-

монов гипофиза. В то же время гормоны «энтериневой системы» стимулируют функцию островкового аппарата.

T_3 и глюкокортикоиды — кооперативные стимуляторы синтеза и секреции СТГ в соматотрофах аденогипофиза и ингибиторы продукции ЛТГ лактотрофами. T_3 , кроме того, тормозит синтез АКТГ в гипофизе (Бакстер, 1980). Эстрогены, глюкокортикоиды и T_3 — индукторы продукции ангиотензиногена печенью (Розен и др., 1983, 1991; Хакенталь, 1988).

В систему чисто гормональных взаимодействий, как правило, вклиниваются негормональные гуморальные механизмы регуляции эндокринных функций.

Неэндокринная гуморальная регуляция. Некоторые негормональные метаболиты, приобретая в эволюции сигнальную функцию, могут оказывать гуморальным путем непосредственное регулирующее действие на эндокринные железы. Этот способ регуляции в ряде случаев является саморегуляцией эндокринной функции, так как негормональные соединения сигнализируют об уровне обменных процессов, контролируемых гормонами данной железы. Иначе говоря, этот механизм может быть сопряжен с обратным влиянием обменных процессов на биосинтез и секрецию регулирующих их гормонов. Так, глюкоза, специфически действуя на эндокринные клетки через глюкорецепторы, изменяет интенсивность продукции инсулина и глюкагона островковым аппаратом поджелудочной железы, адреналина — хромаффинной тканью, СТГ и АКТГ — аденогипофизом. В свою очередь, инсулин, глюкагон, адреналин, СТГ и АКТГ — важные гормональные регуляторы углеводного обмена и, в частности, уровня гликемии. Аналогичным образом на те же железы действуют свободные жирные кислоты. Секреция инсулина и СТГ, регулирующих белковый обмен, зависит от концентрации в крови аминокислот, действующих через аминорецепторы. Уровень секреции паратгормона околотитовидными железами и кальцитонина ультимобронхиальными клетками, контролирующими кальциевый обмен, непосредственно регулируется концентрацией Ca^{2+} в крови, а интенсивность синтеза альдостерона корой надпочечников, влияющего на обмен Na^+ и K^+ , — содержанием этих ионов в крови. Секреция задней долей гипофиза АДГ, регулирующего водный обмен, зависит от величины осмотического давления крови.

Гуморальные агенты могут действовать не только прямо на клетки, которые непосредственно контролируют их уровень в крови. Их влияние может быть опосредованным через другие эндокринные железы (например, действие ионов Na^+ и K^+ на адреналовую кору через секрецию ренина почками) или ЦНС (например, действие

осмотического давления на секрецию АДГ гипофизом через осморецепторы кровеносных сосудов).

Как при прямом, так и при опосредованном действии гуморальные факторы влияют на эндокринные функции по принципу отрицательной обратной связи (рис. 40). При этом регулирующий метаболит может действовать как стимулятор функций железы, если гормон этой железы снижает концентрацию данного метаболита в крови. Таковы взаимодействия, например, в системах глюкоза — инсулин, аминокислоты — инсулин, аминокислоты — СТГ. Ca^{2+} — кальцитонин, K^+ — альдостерон. Однако регулирующий метаболит может действовать и как ингибитор функции железы, если ее гормон увеличивает концентрацию данного метаболита в крови. Примерами такого рода взаимодействий могут служить системы глюкоза — глюкагон, Ca^{2+} — паратгормон, Na^+ — альдостерон, вода — вазопрессин.

Таким образом, стимуляция желез может обуславливаться избытком гуморального агента или его дефицитом, причем один и

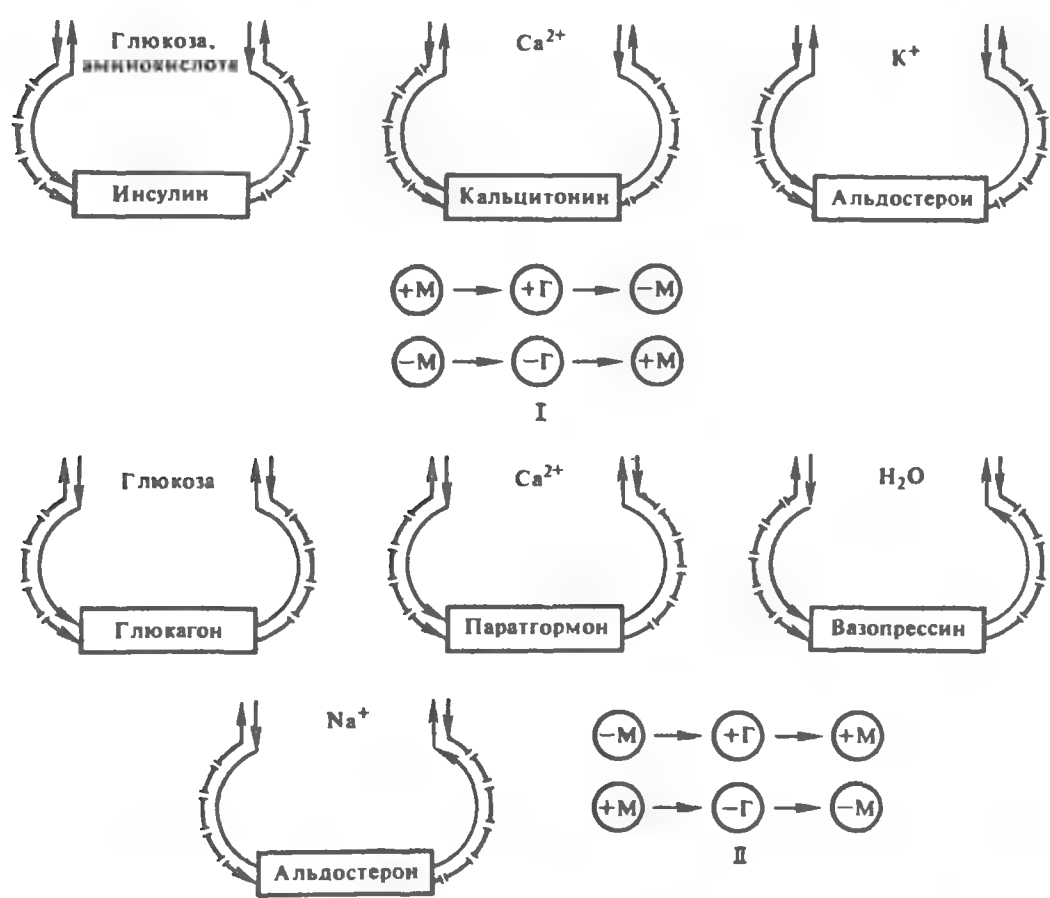


Рис. 40. Различные формы метаболитной (M) саморегуляции продукции гормонов (Г).

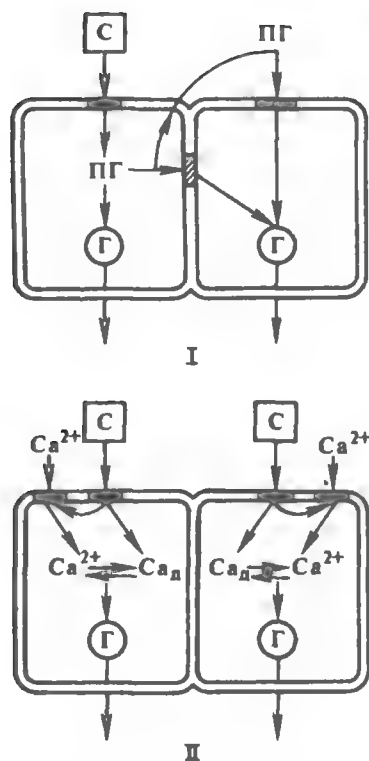
I — вариант, когда секреция Г стимулируется повышением концентрации M; II — то же при снижении концентрации M; стрелками, направленными вверх, обозначено увеличение концентрации специфического метаболита (+M), вниз — его снижение (—M), сплошными линиями — исходная стимуляция, прерывистыми — исходное торможение

тот же агент может оказывать как одинаковые, так и противоположные по направленности влияния на различные железы.

Рассмотренные механизмы саморегуляции эндокринных процессов представляют один из важнейших способов поддержания метаболического гомеостаза. В целом организме они могут сочетаться с другими механизмами регуляции эндокринных желез, а также быть связующим звеном между различными эндокринными функциями. Для ряда желез, таких, как α - и β - клетки островкового аппарата поджелудочной железы, околощитовидные железы и ультимобранхиальные клетки, гуморальная регуляция негормональными агентами по принципу самонастройки имеет первостепенное физиологическое значение.

В межклеточном физиологическом контроле функций эндокринных желез существенную роль могут играть негормональные факторы другого типа, не связанные с процессами саморегуляции функций желез. К таким агентам можно отнести ПГ, ростовые факторы и ионы Ca^{2+} , служащие своеобразными тканевыми посредниками гормональных эффектов (см. гл. 8). Так, ПГ и факторы роста под влиянием соответствующих тропных гормонов гипофиза могут усиленно синтезироваться в клетках щитовидной железы, коры надпочечников, гонад. В результате данные гистогормоны ауто- и паракринным способом обуславливают усиление и иррадиацию эффектов тропных гормонов на периферические железы. При этом ПГ оказывают в основном прямые функциональные влияния, а факторы роста — морфогенетические (Кьюел, 1976; Стансел и др., 1989). В свою очередь Ca^{2+} может стимулировать продукцию многих гормонов, не имеющих отношения к кальциевому обмену. Такие стимулирующие секрецию эффекты Ca^{2+} во многом связаны с общим влиянием Ca^{2+} на динамику секреторных гранул в гормонпродуцирующих клетках (Расмуссен, 1970). Кроме того, показаны регуляторные влияния этих ионов и на процессы синтеза гормонов, в частности стероидных (Нэер, Милани, 1976; Бакстер и др., 1981). Некоторые РФ, тропные гормоны, ангиотензины и нейромедиаторы, взаимодействуя с плазматическими мембранами железистых клеток-мишеней, увеличивают проницаемость мембран к внеклеточному Ca^{2+} или освобождение его из внутриклеточных депо. Повышение в клетках концентрации свободного Ca^{2+} , обусловленное регулирующими гормонами или медиаторами, опосредует их эффекты в регулируемых эндокринных железах (см. гл. 8).

Таким образом, как ионы Ca^{2+} , так и ПГ, видимо, не только, а может быть, и не столько регулируют работу эндокринных



желез, сколько включаются гормонами или медиаторами в реализацию своего эффекта на эндокринные железы (рис. 41).

Среди негормональных факторов стимуляции деятельности эндокринных желез интересны особые вещества, специфически изменяющие функцию желез главным образом в патологических условиях. Таким соединением является, в частности, длительно действующий тиреоидный стимулятор — LATS (long ac-

Рис. 41. Регулирующее влияние простагландинов (I) и Ca^{2+} (II) на продукцию гормонов эндокринными клетками:

Г — секретируемый гормон, ПГ — простагландины, С — стимул, $Ca_{д}^{2+}$ — депонированный кальций

ting thyroid stimulator). Этот фактор и его аналоги появляются в крови у некоторых больных тиреотоксикозом (болезнь Грейвса, или Базедова), тиреоидитом. Изредка обнаруживаются они и у здоровых людей. Их действие на щитовидную железу подобно некоторым эффектам ТТГ. Однако LATS действует со значительно большим латентным периодом, продолжительное время и затрагивает преимущественно секреторные процессы. Так, если ТТГ начинает действовать на железу через несколько минут после инъекции и его действие продолжается не более 2 ч, то стимулирующий эффект LATS наступает только через 7 ч и длится еще 7–8 ч.

LATS представляет собой гормонально активные аутоантитела (иммуноглобулины), вырабатываемые к патологическим компонентам (аутоантигены) клеток щитовидной железы. Аутоантитела, избирательно связываясь с клетками щитовидной железы, специфически стимулируют в ней процессы секреции тиреоидных гормонов. Считается, что при некоторых формах тиреотоксикоза и воспалениях железы образование LATS может играть решающую роль в патогенезе заболевания, т.е. в происхождении патологической гиперфункции железы. Не исключено, что аналогичные антитела могут образовываться и к специфическим белкам других эндокринных желез. По-видимому, стимуляторы типа LATS служат не столько физиологическими, регуляторными, сколько патогенными факторами для желез.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ОРГАНИЗМА И СПОСОБЫ ЕЕ ОЦЕНКИ

Функциональная активность эндокринных желез, выражающаяся в интенсивности процессов биосинтеза и секреции гормонов, может варьироваться в широких пределах при различных состояниях данного организма. Она находится в зависимости от возраста, пола, времени дня, сезона, внешних и внутренних воздействий на организм, передающихся к железам через специальные системы регуляции.

Активность каждой железы может значительно отличаться у разных видов животных. Оценка функционального состояния эндокринных желез — одна из важнейших задач теоретической и практической эндокринологии, в частности клинической.

Существует ряд прямых и непрямых подходов к оценке секреторной активности эндокринных органов. Наибольший интерес среди них представляют исследования работы желез *in vivo* в хроническом опыте, в условиях, максимально приближающихся к физиологическим. Показано, что количественное изучение процессов биосинтеза и секреции в опытах *in vitro* приводит обычно к искусственному занижению их уровней (падение до 10%) по сравнению с данными, полученными *in vivo* в условиях нормального кровоснабжения и иннервации железы, нормального гормонального баланса и т.д. (Дорфман, Унгар, 1965). В связи с этим количественная оценка физиологических уровней продукции гормонов в прямых экспериментах *in vitro* малопригодна. Также ограниченное физиологическое значение имеют методы прямого измерения секреции гормонов в кровь, оттекающую от эндокринных желез в условиях острого опыта. Действительно, такие исследования проводятся в условиях обездвиживания и наркотизации животного, сильных хирургических вмешательств (вскрытие полостей тела, канюлирование сосудов и т.д.). Все это резко искажает нормальное течение процессов биосинтеза и секреции гормонов. Бесспорно, заслуживают внимания методы хронического вживления ангиостомических трубок (канюль) в участки кровеносного русла, которые отводят кровь от исследуемых желез (Нелсон, Хьюм, 1955; В.М. Родионов и др.; 1960). Однако такого рода экспериментальные подходы практически осуществимы далеко не для всех желез, не у всех видов животных и не могут быть использованы применительно к здоровому человеку.

Один из наиболее распространенных способов количественной оценки секреторной активности эндокринных желез у человека и животных *in vivo* — определение концентрации гормонов в периферической крови. Этот способ оценки не прямой, так как отражает не только работу желез, но и степень связывания гормонов с белками крови, интенсивность гормонального метаболизма и экскреции. Если функции печени и почек существенно не изменены и уровень плазменных белков, связывающих определяемые гормоны, постоянен, концентрация гормонов в периферической крови может прямо коррелировать с секреторной активностью соответствующих желез.

Наряду с определением концентрации гормонов в крови в состоянии покоя может иметь существенное значение измерение функциональных резервов железы, проводимое с применением функциональных проб. Так, для изучения функциональных резервов коры надпочечников проводят пробу с введением АКТГ, инсулярного аппарата — с введением глюкозы и т.п. Среди методов определения содержания гормонов в крови (биологических, фотометрических, флуориметрических, радиоизотопных) наибольшее внимание исследователей привлекают методы сатурационного, или конкурентного, белковосвязывающего анализа.

В основе этих методов лежит вытеснение определяемым эндогенным гормоном меченного тритием (^3H) или радиоактивным йодом (^{125}I) того же гормона из комплекса со специфически связывающим его белком (иммунным, транспортным или рецепторным). Тестирующей системой анализа являются белок и специфически связываемый им меченый гормон. Чем больше эндогенного гормона содержится в исследуемой пробе плазмы, тем большее количество метки он вытесняет из комплекса с белком. Методы сатурационного анализа и особенно радиоиммунологические методы (Берсон, Ялоу, 1960, 1961), в которых применяются в качестве связывающих белков антитела к гормону, обладают высокими специфичностью и чувствительностью. Этим они значительно превосходят все другие методы исследования концентрации гормонов, позволяя высокоспецифически определять малые их количества (10^{-12} — 10^{-9} г) и за счет этого использовать для анализа всего 10^{-3} — 10^{-1} мл плазмы крови. Последнее обстоятельство очень важно, поскольку гормоны содержатся в крови в очень низких концентрациях.

Получил распространение иммуноферментный метод, в котором в качестве маркера используется гормон, ковалентно связанный с ферментом (щелочной фосфатазой, пероксидазой), дающим легко воспроизводимую высокочувствительную цветную реакцию с соответствующим субстратом. Иммуноферментные методы, мало уступая радиоиммунологическим по чувствительности, устраняют некоторую радиационную опасность и необходимость использования сложной дорогостоящей аппаратуры для счета радиоактивности (Шуурс, 1972; Отзуки и др., 1979).

В табл. 3–9 обобщены данные, полученные с помощью радиоиммунологических, иммуноферментных, флуориметрических методов,

по массовым концентрациям ряда гормонов в крови человека и некоторых видов животных при различных физиологических или патологических состояниях организма.

Таблица 3

Концентрация кортизола (F)
и кортикостерона (B) в плазме крови
человека и некоторых видов животных
(мкг %)

Вид	Состояние организма			
	покой		сильный стресс**	
	F	B	F	B
Человек	6—15	0,5—2,5	35—55	1,5—4,5
Обезьяна (макак резус)	10—18	0,5—2	40—60	2—5
Крыса, самец	0	4—8	0	30—40
Мышь, самец	0	1—3	0	12—15
Морская свинка, самец	15—25	0	45—60	0
Кролик	0—0,5	4—7	0,04—1,5	10—16
Собака	2—5	1—2	10—15	4—6
Овца	0,7—2	0—0,2	6—9	0—0,5
Свинья	1—3	2—5	8—10	13—15
Ехидна	0,07	0,14	0,42	1,06
Курица	0,05—0,15	0,6—1,5	0,15—0,20	3—5

* Самцы и самки имеют неодинаковую концентрацию кортикостероидов в крови за счет различной плазменной концентрации связывающего их белка (см. гл. 6).

** Стресс вызвали иммобилизацией, наркозом, лапаротомией и их сочетанием или имитировали введением АКГГ.

Таблица 4

Концентрация прогестерона
в плазме крови человека и некоторых видов
животных (мкг%)

Вид	Фазы полового цикла женского пола			Мужской пол
	фолликулярная	лютеиновая	беременность	
Человек	0,03—0,20	1—3,0	15—20	0,02—0,04
Обезьяна (макак резус)	0,1—0,2	0,4—0,6	5—10	0,07—0,1
Собака	0,3—0,5	1,5—2,0	10—15	0,05—0,1
Коза	—	0,6—0,8	3—5	—
Овца	—	0,1—0,3	1,5—2,0	—
Корова	0,1—0,15	0,50—0,75	8,5—10,5	0,08—0,15

Таблица 5

**Концентрация эстрадиола (E₂) и эстрона (E₁)
в плазме крови здорового человека (нг%)**

Пол	Фазы полового цикла	E ₂	E ₁
Женский	фолликулярная	3—10	5—9
	середина полового цикла	25—70	10—35
	лютеиновая	5—20	3—25
	беременность	1000—2000	1500—3000
Мужской	—	2—3	3—6

Таблица 6

**Концентрация 1,25-дигидроксиэргостерола^{*}
в плазме крови человека и животных разных видов**

Вид	Концентрация, нг%	Вид	Концентрация, нг%
Человек	3—4	Собака	2,8—4
Крыса	16—20	Свинья	10—14
Курица	4—8	Корова	50—70

^{*} Концентрация 25-гидроксиэргостерола в плазме на 2—3 порядка выше, чем 1,25-дигидроксиэргостерола.

Таблица 7

**Концентрация катехоламинов в крови человека
при разных состояниях организма (нг%)^{*}**

Катехоламин	Состояние организма		
	покой	сильный стресс	опухоль надпочечника (феохромоцитома)
Адреналин	8—20	40—130	50—690
Норадреналин	25—35	60—260	35—700

^{*} Концентрация катехоламинов в крови отражает не только секреторную активность мозгового слоя надпочечников, но и поступление медиаторных соединений в кровь из синапсов.

Таблица 8

**Концентрация трийодтиронина (T₃)
и тетрайодтиронина (T₄) в крови здорового человека
и животных разных видов**

Вид	Концентрация гормонов, мкг%		Вид	Концентрация гормонов, мкг%	
	T ₄	T ₃		T ₄	T ₃
Человек	6—9	0,12—0,25	Крыса	4—6	0—0,1
Собака	3—4	0,06—0,20	Курица	0,7—1,2	0,1—0,2
Кролик	2—2,5	0,15—0,20			

С помощью радиоиммунологического метода установлено, что концентрация альдостерона в плазме крови здорового человека при обычной диете составляет 7–14 нг%, при солевой нагрузке — 1–2,5, при бессолевой диете — 15–35 нг%. Этим же методом показано, что в плазме крови здорового половозрелого мужчины концентрация Т составляет 550–800 нг%, ДТ — 20–40, Δ^4 — 90–175, ДЭА — 350–850 нг%, в плазме крови здоровой половозрелой женщины — соответственно 40–70, 10–20, 130–200, 450–600 нг%.

Таблица 9

Концентрация некоторых белково-пептидных гормонов в плазме крови здорового человека при различных состояниях организма (нг%)

Гормон	Состояние организма		Характер специфической стимуляции
	покой	специфическая стимуляция	
АКТГ	3–5	15–20	Стресс
СТГ	100–650	1000–4000	Стресс, инъекции L-ар-гинина
ТТГ	100–300	800–1100	Введение ТРФ
ЛГ (женщины)	150–250	450–800	Выброс эндогенного ЛГ/ФСГ-РФ в середине полового цикла
ФСГ (женщины)	80–200	190–300	То же
Пролактин (женщины)	400–1500	20 000–30 000	Лактация
Инсулин	90–120	200–450	Прием глюкозы
Глюкагон	7–20	35–45	Углеводное голодание
Паратгормон	30–60	150–200	—Ca ²⁺
Кальцитонин	10–20	30–40	Инъекция Ca ²⁺
Ангиотензин II	1–10	10–40	Падение кровяного давления
АДГ	0,05–0,1	0,4–0,5	Снижение осмолярности крови

Установлены следующие диапазоны концентраций гормонов в плазме крови человека и животных разных видов:

Гормоны	Концентрация, моль/л
Нейрогипофизарные гормоны, МСГ, мелатонин	10^{-12} – 10^{-11}
АКТГ, РФ, ЛГ, ФСГ, глюкагон, кальцитонин, паратгормон, ТТГ, ангиотензин II	10^{-11} – 10^{-10}
СТГ, ЛГТ, 1,25 (ОН ₂)D ₃ , ангиотензин I	10^{-10}
Альдостерон, эстрогены	10^{-10} – 10^{-9}
Андрогены, катехоламины	10^{-9} – 10^{-8}
Глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, прогестины	10^{-7} – 10^{-6}

Другой достаточно адекватный, хотя также не прямой способ количественной оценки секреторной активности эндокринных желез, — измерение суточной экскреции с мочой гормонов или их специфических метаболитов (см. гл. 7). В случае нормальной работы печени и почек величины экскреции гормональных соединений могут пропорционально отражать интенсивность секреторных процессов в соответствующих железах. Для определения гормонов и их метаболитов в пробах мочи в эксперименте и клинике широко используют методы сатурационного анализа и др. Поскольку многие гормональные метаболиты экскретируются с мочой в больших количествах (до нескольких мг за сутки), то они в ряде случаев могут быть легко определены колориметрически и флюорометрически.

Определение гормональных соединений в моче может быть затруднено, если они экскретируются преимущественно не с мочой, а с желчью (например, у крысы или мыши).

Несмотря на то, что измерения концентрации гормонов в крови и суточной экскреции гормональных соединений с мочой в покое или при функциональных нагрузках могут довольно надежно характеризовать интенсивность продукции гормонов эндокринными железами, получаемые с их помощью характеристики не дают представления об истинных величинах скоростей этих процессов. Истинные величины скоростей продукции гормонов *in vivo* в условиях хронического исследования могут быть получены без хирургического вмешательства с помощью метода разведения изотопной метки (Пирлмэн, 1957). Данный метод также не прямой. Он основан на введении в исследуемый организм следовых количеств соответствующего меченого гормона с высокой удельной радиоактивностью и последующим измерением скорости разведения метки экзогенного гормона эндогенным, продуцируемым. Скорость разведения метки определяется по кинетике снижения удельной радиоактивности гормона или его специфического метаболита, выявляемых в крови или моче. Простая математическая обработка данных по измерению кинетики разведения позволяет подсчитать скорость продукции исследуемого гормона в организме.

Технически более прост и удобен вариант метода с исследованием разведения метки в гормональных соединениях мочи.

Принцип данного варианта метода основывается на том, что степень разведения метки в крови эндогенным, секретируемым гормоном равна степени разведения меченого гормона или его специфического метаболита в суточной моче немеченым, эндогенным. На основе этого принципа, обозначив радиоактивность вводимого гормона R , радиоактивность исследуемого гормонального соединения в суточной моче r , его количество M , а количество гормона, поступающего в кровь за сутки, P ,

получаем: $R/P = r/M$. Очевидно, P — сумма количества эндогенного, секретируемого за сутки гормона (P_x) и количества экзогенного, меченого (P_R), т.е. $P = P_x + P_R$. Тогда, зная величины R и P_R и экспериментально определив величины r и M , рассчитываем $P = RM/r$, а $P_x = P - P_R$. P_x и есть скорость продукции гормона. Поскольку удельная радиоактивность гормонального соединения мочи $a = r/M$, $R/P = a$ или $P = R/a$. Так как меченый гормон вводится в таких экспериментах в следовых количествах, чтобы не изменить эндогенный гормональный баланс, и обычно $P_x \gg P_R$, расчетом $P_x = P - P_R$ можно практически пренебречь. Следует отметить, что равенство $R/P = a$ действительно, если есть динамическое равновесие между скоростью продукции гормона, с одной стороны, и его метаболизмом — с другой, и если скорость выведения гормонального соединения почками относительно постоянна, а функция самих почек нормальна.

Определение величины скорости секреции гормона по разведению вводимой изотопной метки в крови с технической стороны значительно более сложно, так как требует многократного взятия крови и определения в ней удельной радиоактивности исследуемого гормона в течение одного опыта.

Для определения скорости продукции гормона в этом варианте метода пользуются уравнением $P = Q/T$, где P — скорость продукции, Q — общее количество гормона в циркулирующей крови, T — время оборота, т.е. полного обновления меченого гормона в крови за счет секреции эндогенного гормона. Это уравнение справедливо лишь при наличии динамического равновесия между процессами непрерывной продукции гормона, его метаболизма и выведения его из крови. Поскольку $Q = CV$, где C — концентрация гормона, а V — объем крови, то $P = CV/T$. Величины C и V легко определить. Наибольшую техническую трудность представляет нахождение величины T . Ее находят графически путем экстраполяции полулогарифмических кривых разведения меченого гормона (снижения его удельной радиоактивности) во времени. Практически наиболее точно определяется из получающихся линейных графиков не сама величина T , а $T_{1/2}$, т.е. время полужамещения метки введенного гормона эндогенным, немеченым.

Данные по скорости продукции гормонов, получаемые с помощью вариантов метода разведения изотопной метки с использованием крови и мочи, обычно хорошо совпадают. Необходимо иметь в виду, что полученные этим методом результаты могут отражать не только скорость секреции гормонов соответствующими железами, но и скорость образования гормонов в периферических тканях, если оно имеет место, как, например, в случае тестостерона или трийодтиронина. Скорости секреции гормонов железой и продукции их на периферии могут быть дифференцированы друг от друга. Однако эта процедура технически сложна и редко используется в экспериментальной и клинической практике.

С помощью вариантов метода разведения изотопной метки установлено, что различные гормоны продуцируются со скоростью от нескольких микрограммов до десятков миллиграммов за сутки, причем величина скорости продукции каждого гормона может широко варьироваться в зависимости от физиологических условий. На-

и более полно изучена скорость продукции стероидных гормонов у человека (табл. 10).

Таблица 10

Скорость продукции стероидных гормонов у человека при различных патологических состояниях организма (обобщенные данные)

Гормон	Состояние организма	Скорость продукции, мг/сут
Кортизол	Покой	6,5—28,5
	Стимуляция АКТГ	21,0—260
	Стресс	21—135
	Гиперплазия или опухоль коры надпочечников (синдром Иценко-Кушинга)	35—140
	Первичная патологическая гипофункция коры надпочечников (болезнь Аддисона)	0,7—0,8
Кортикостерон	Покой	0,84—4,8
	Стимуляция АКТГ	5—7,2
Альдостерон	Нормальная солевая диета	0,062—0,300
	Солевая нагрузка (+NaCl)	0,029—0,055
	Бессолевая диета (—NaCl)	0,564—1,4
	Гипертония (некоторые формы)	2,5—6,6
Тестостерон	Здоровый мужчина	4,2—8,8
	Здоровая женщина	0,2—0,8
Прогестерон	Здоровая половозрелая женщина	
	Фолликулярная фаза полового цикла	2,3—5,4
	Лютеиновая фаза полового цикла	25—50
	Поздняя беременность	250—500
	Здоровый половозрелый мужчина	1,8—4,5
Эстрадиол	Здоровая беременная женщина	0,045—0,5
	Здоровая беременная женщина (III триместр)	24—36
	Здоровый мужчина	0,048—0,060
Эстрон	Здоровая небеременная женщина	0,05—0,10
	Здоровая беременная женщина (III триместр)	10—31
	Здоровый мужчина	0,048—0,060
Эстриол	Ранняя беременность (4-й месяц)	80—85
	Поздняя беременность (9-й месяц)	190—270

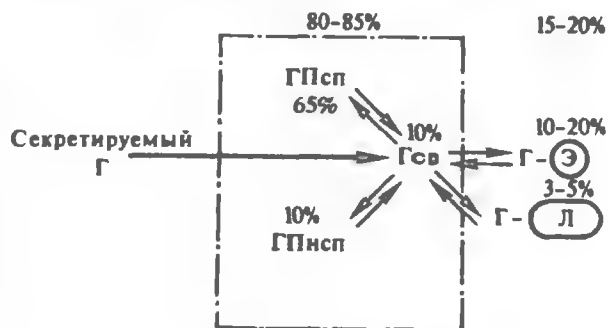
ЦИРКУЛЯТОРНЫЙ ТРАНСПОРТ ГОРМОНОВ

Циркулирующие жидкости — кровь, а также лимфа, ликвор (у беспозвоночных гемолимфа) — служат средствами транспортировки гормонов к реагирующим органам и органам периферического метаболизма. В механизмах циркуляторного транспорта гормонов важнейшую роль играет их закономерное комплексирование со специфическими транспортными белками плазмы крови. Эти транспортные комплексообразующие белки выполняют регуляторную, буферно-резервирующую функцию, обратимо ограничивая поступление свободных гормонов к эффекторным и метаболизирующим структурам. И только свободные гормоны, вне комплекса с плазменными белками, как принято считать, способны оказывать биологические эффекты и метаболизироваться на периферии. В ряде случаев буферно-резервирующие функции белков плазмы крови дополняются аналогичными регуляторными функциями специальных органных и клеточных белков. Таким образом, взаимодействие секретируемых гормонов с транспортными белками — важнейшее звено в организации каждой эндокринной функции, существенный этап биодинамики и биокинетики каждого гормона.

Гормоны циркулируют в крови в нескольких физико-химических формах: в свободном виде (в виде водного раствора); в форме комплексов со специфическими белками плазмы; в форме неспецифических комплексов с плазменными белками; в форме неспецифических комплексов с форменными элементами (Роббинс, Ролл, 1952–1956; Дауздэй, 1956–1960; Вестфал, 1959–1988). Как показано на рис. 42, все эти формы находятся в равновесии друг с другом, причем во всех известных случаях это равновесие в состоянии покоя значительно сдвинуто в сторо-

Рис. 42. Распределение гидрокортизона в крови:

Г — гормон, Г-Псп — специфический комплекс гормона с белками плазмы, Г-Пнсп — неспецифический комплекс гормона с белками плазмы, Гсв — свободный гормон, Э — эритроциты, Л — лейкоциты



ну комплекса со специфическими белками. Концентрация этой формы в условиях физиологического покоя составляет 80%, а иногда и более от суммарной концентрации данного гормона в крови.

Сущность и основные параметры комплексирования гормонов с белками. Комплексирование гормонов с белками представляет собой спонтанный, неферментативный и обратимый процесс, приво-

дающий к образованию двухкомпонентной надмолекулярной структуры (биокомплекса), в которой составляющие компоненты связаны между собой нековалентными, слабыми связями. Они обусловлены электростатическими, диполь-дипольными и дисперсионными силами Ван-дер Ваальса — Лондона, водородными и гидрофобными связями. В отличие от ковалентных связей слабые связи действуют на относительно большом расстоянии и характеризуются низкими величинами изменений свободной энергии (ΔG). Суммарная ΔG комплексообразования гормонов с белками равна ($-12,5-46$) кДж/моль, в то время как ΔG ковалентной связи ($-125-420$) кДж/моль. Вследствие низкой энергии взаимодействия между составляющими компонентами биокомплексы в отличие от истинных химических соединений являются временной, относительно лабильной формой интеграции белков с ассоциированными компонентами (лигандами). Сам же процесс комплексообразования оказывается реально обратимым, подчиняясь закону действия масс: $[H] + [P] \rightleftharpoons [HP]$, где H — гормон, P — протеин, HP — гормон-протеиновый комплекс. Следовательно, биокомплекс надо рассматривать не как новое химическое соединение, а как особую форму ассоциированного существования гормона и белка. Конечное соотношение концентраций в растворе свободного гормона $[H]$, свободного белка $[P]$ и комплекса $[HP]$ в условиях установившегося динамического равновесия зависит от исходных концентраций взаимодействующих свободных соединений и степени сродства белка к гормону. Последний параметр характеризуется величиной равновесной константы ассоциации (K_a), которая отражает соотношение молярных концентраций продуктов прямой и обратной реакций комплексообразования в условиях равновесия:

$$\begin{aligned} d[HP]/dt &= k_{+1}[H][P] - k_{-1}[HP]; \\ K_a &= [HP]/([H][P]), \text{ или } K_a = k_{+1}/k_{-1}, \end{aligned}$$

где K_a выражается в л/моль, k_{+1} — кинетическая константа ассоциации, k_{-1} — кинетическая константа диссоциации.

В соответствии с законом действия масс уровень связывания данного лиганда с данным комплексобразующим белком зависит и от концентрации последнего в исследуемом растворе. Правильнее говорить здесь не о концентрации белка, а о концентрации его связывающих мест (N), так как молекула белка может содержать несколько связывающих мест ($n \geq 1$). Величина $N(P=n)$ — второй важнейший параметр лиганд-белкового взаимодействия. Эта величина, характеризующая связывающую емкость белка для лиганда, может быть выражена в молях белка на литр или в форме связывающей способности — максимально достижимой концентрации гормона-лиганда в мкг% или нг%, ассоциированной с белком в исследуемой системе. Если в систе-

ме, например в крови, имеется несколько белков, способных образовывать комплексы с определенным гормоном, то уровень связывания этого гормона с каждым белком в условиях равновесия будет находиться в прямой зависимости как от величины K_a , так и от величины N или произведения $K_a N$ для каждого белка. Зависимость концентрации комплекса $[HP]$ от K_a и N видна из следующего уравнения:

Так как $[P] = N - [HP]$, то $[HP] = K_a [H] \{N - [HP]\}$. Тогда

$$[HP] = K_a N [H] \{1 - K_a [H] / 1 + K_a [H]\}.$$

Величину $K_a N$ называют индексом связывания.

Для измерения основных параметров связывания гормонов белками в эксперименте используют радиоактивные гормоны, меченные ^{14}C , ^3H или ^{125}I , добавляемые *in vitro* к исследуемым пробам. После уравнивания добавленного меченого гормона с пробами плазмы или другими белковыми препаратами производят разделение свободного (u) и связанного с белками (b) гормона.

Получив ряд экспериментальных значений величин концентраций b и u , можно построить различные типы кривых связывания, экстраполяция которых позволяет найти величины N и K_a , изучаемых гормон-белковых взаимодействий. Наиболее часто используют для этих целей анализ кривых Скэтчарда (рис. 43), отражающих зависимость $[b]/[u]$ от $[b]$. В уравнении $K_a = [b]/[u][P]$; $[b]$ выражает $[HP]$, а $[u] = [H]$.

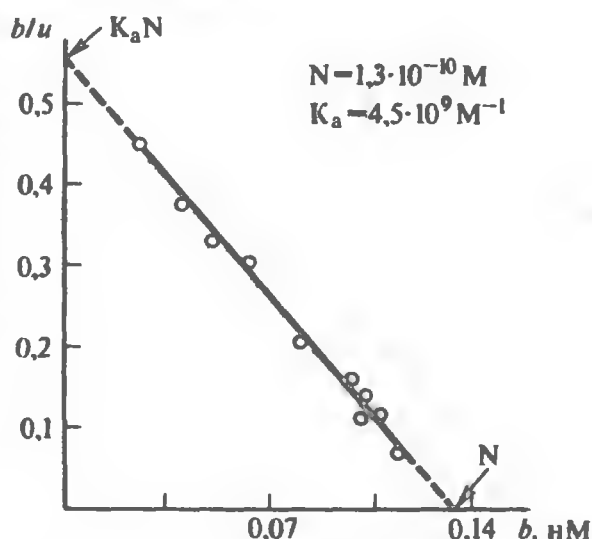


Рис. 43. Скэтчардовская кривая в системе белок—лиганд:

пояснения см. в тексте

Так как $[P] = N - [b]$, то $K_a = [b]/[u]\{N - [b]\}$. Отсюда $[b]/[u] = K_a\{N - [b]\}$. В случае взаимодействия один белок — один лиганд и наличия однотипных связей в белке скэтчардовская зависимость имеет нисходящий линейный характер. При анализе системы один лиганд — несколько связывающих белков ситуация осложняется. В такой ситуации (она реальна для цельной плазмы крови или клеточных экстрактов, содержащих ряд связывающих белков) скэтчардовская зависимость будет нелинейной. Получающиеся нелинейные кривые могут быть удовлетворительно расчленены на составляющие линейные компоненты графически или с помощью экспериментальных процедур.

Полученные значения K_a можно использовать для расчета ΔG комплексообразования из известного уравнения термодинамики:

$$\Delta G = -2,3RT \lg K_a.$$

Помимо величин K_a и N , важнейшей характеристикой лиганд-белкового взаимодействия является лигандная специфичность связывания, избирательность сродства белка к связываемым соединениям. Этот параметр определяется обычно в эксперименте с помощью изме-

рения способности различных немеченых соединений конкурировать за связи белка с хорошо связываемым меченым лигандом.

Комплексообразующие белки (как в плазме, так и в клетках — см. гл. 8), по избирательности их сродства к лигандам, степени этого сродства к определенным лигандам (K_a) и концентрации их связей в естественной биологической системе (N) подразделяются на специфические и неспецифические. Специфические белки характеризуются высокой избирательностью сродства, стереоспецифичностью к определенным, биологически активным лигандам; высокими значениями K_a с лигандами (чаще всего порядка 10^7 – 10^{10} M^{-1}); низкой емкостью, насыщаемой в пределах физиологических концентраций лиганда (порядка 10^{-7} – 10^{-9} M) при наличии одного связывающего места на молекулу или связывающую субъединицу молекулы ($n = 1$). Неспецифические белки, наоборот, обладают низкой избирательностью сродства к лигандам; слабым сродствам к ним (K_a порядка 10^3 – 10^5 M^{-1}); большой связывающей емкостью (N порядка 10^{-5} – 10^{-4} M при $n > 1$), ненасыщаемой физиологическими концентрациями лигандов. Неспецифическое связывание обусловлено главным образом гидрофобными и ионными взаимодействиями белков с лигандами.

Известен ряд специфических и неспецифических белков плазмы крови, способных вступать в комплексы с различными гормонами. Наиболее полно изучены плазменные транспортные белки, связывающие стероидные и тиреоидные гормоны (Вэстфал, 1960–1971; Розен и др., 1965–1988 и др.).

Специфические транспортные белки плазмы крови. Из специфических плазменных белков, вступающих в комплексы с гормонами, наиболее хорошо исследованы: 1) транскортин, или кортикостероидсвязывающий глобулин (КСГ), взаимодействующий с глюкокортикоидами, а также прогестинами, найденный у 131 вида всех классов позвоночных; 2) транспрогестин (ПСГ) беременной морской свинки и нутрии, избирательно взаимодействующий с прогестинами; 3) секс-стероидсвязывающий, или тестостерон-эстрогенсвязывающий глобулин (ССГ), взаимодействующий только с андрогенами и эстрадиолом, выявленный у человека, обезьян и многих других видов; 4) тестостеронсвязывающий глобулин (ТнСГ) кролика, избирательно взаимодействующий с андрогенами; 5) эстрогенсвязывающий глобулин, или α -фетопроtein, крысы и мыши (ЭСГ), специфически связывающий в крови этих видов лишь одни эстрогены (известно несколько изоформ белка); 6) тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ), специфически взаимодействующий с тиреоидными гормонами и прежде всего с тироксином, обнаруженный у млекопитающих; 7) тироксинсвязывающие преальбумины I и II (ТСПА), также избирательно связывающие тиреоидные гормоны (преимущественно тироксин). Важнейшие связывающие и некоторые другие характеристики этих белков приведены в табл. 11.

Характеристики наиболее изученных белков плазмы крови, связывающих гормоны (среднестатистические данные)

Белки	Связываемые лиганды	Порядок максималь- ных вели- чин K_d (4°), л/моль	Связывающая способ- ность, мкг% лиганда	Порядок концент- рации, моль/л	Порядок величин мо- лекулярной массы, кД
Специфические:					
КСГ	$F \geq B \geq П > 17ОН-П \gg T \geq$ Альд	10^8	20—25	10^{-7}	50—60
ПСГ	$П > 20-ДП > ДОК \geq 5-ДП$	10^8	100—110	10^{-6}	50×2
ССГ	$ДТ > T > A-диолы > E_2$	10^9	0.8—7,5	$10^{-9}—10^{-8}$	45×2 (гомодимер)
ТнСГ кролика, крысы	$ДТ > T > A-диолы$	10^9	4—9 0,15—0,35	10^{-8}	36×2 (гомодимер)
ЭСГ, или α -фетопро- теин крысы и мыши	$E_1 \geq E_2 > полиеновые жирные$ кислоты $\geq E_3$	10^9	250—300 (эмбрионы) 4,0—5,5 (мать)	10^{-6} 10^{-7}	60—65
ТСГ	$T_4 \gg T_3$	10^8	15—20	10^{-7}	55—60
ТСЛА	$T_4 > T_3$	10^7	140—180	10^{-6}	55
Неспецифические:					
Орозомукоид (α_1 -кислый гликопро- теид)	$П > T \gg F \geq B \geq E_2 > E_1 > E_3$	10^5	500	10^{-5}	41
Альбумин	Гормоны, их метаболиты, витами- ны, жирные кислоты, аминокис- лоты, ионы и т.д.	10^4	30000—40000	10^{-4}	69

* Данные по КСГ, ССГ и ТСГ приведены для человека вне беременности.

Кроме перечисленных специфических белков плазмы крови выявлены, но менее полно охарактеризованы: транскальциферин, специфически связывающий витамин 25-ОН-D₃; экдизонсвязывающий белок гемолимфы личинок насекомых; фетуин — белок эмбрионов свиней и овец, избирательно взаимодействующий с тиреоидными гормонами; инсулинсвязывающий белок; СТГ-связывающий белок; пролактинсвязывающий белок; связывающие белки для ИФР I и ИФР II; ангиотензин I-связывающий белок, неотенинсвязывающий протеин и т.д.

Специфические гормонсвязывающие белки образуют комплексы, как правило, только или предпочтительно с природными, биологически активными гормонами, но не с их неактивными метаболитами или синтетическими аналогами. Этим они отличаются, с одной стороны, от неспецифических белков крови, связывающих в той или иной степени практически любые соединения, с другой стороны, от клеточных рецепторных белков, связывающих не только природные, но и синтетические гормоны (см. гл. 8). Гормонсвязывающие белки синтезируются, как правило, в печени и являются долгоживущими соединениями.

Транспортные белки формировались в эволюции разными путями и соответственно представляют собой продукты различных суперсемейств генов. Так, КСГ и ТСГ — члены суперсемейства ингибиторов сериновых протеаз; ССГ и ТнСГ (молекулярные варианты одного белка) — представители суперсемейства, включающего протеин S, некоторые другие белки противосвертывающей системы и андрогенсвязывающий белок семенников; ЭСГ и альбумин — члены особого семейства (Гершаген и др., 1987; Хэммонд и др., 1987).

Семейства белков крови, участвующих в специфическом транспорте гормонов, можно подразделить на две группы. Первая из них включает белки, постоянно присутствующие в плазме крови в высоких концентрациях на всех этапах онтогенеза, начиная с поздних стадий эмбрионального развития. К ним относятся: транскортин, секс-стероидсвязывающий глобулин, кроличий тестостеронсвязывающий глобулин, транскальциферин, тироксинсвязывающий преальбумин, инсулинсвязывающий белок и, возможно, некоторые другие. Вторая группа белков появляется в крови в определяемых количествах лишь во время беременности или/и на эмбриональных стадиях развития у животных некоторых видов. К этой группе белков относятся транспрогестин морской свинки и эстрогенсвязывающий α -фетопротеин крысы и мыши. Первый из них начинает интенсивно синтезироваться, видимо, в плаценте беременной морской свинки, причем синтез его резко тормозится после родов. Второй белок синтезируется печенью плода и секретируется ею у многих видов животных, но специфически связывает эстрогены лишь у крысы, а также

мышь. Из крови эмбриона α -фетопротейн, несколько модифицируясь, переходит в кровь матери. После родов этот белок из крови матери довольно быстро исчезает, а у родившихся крысят продолжает синтезироваться и циркулировать в крови в определяемых концентрациях до 28-го дня постнатального развития. После 28-го дня эстрогенсвязывающий белок практически в крови не обнаруживается. Интересно, что вне беременности прогестерон у морской свинки и эстрадиол у крысы специфически в крови не связаны, так как КСГ морской свинки прогестерон практически не связывает, а у крысы ССГ отсутствует. Специфические белки, связывающие эти половые гормоны, появляются в организме лишь во время беременности, когда концентрация эстрогенов и прогестинов в крови возрастает на один-два порядка.

Синтез некоторых специфических белков, стационарно присутствующих в крови в высоких концентрациях (10^{-8} – 10^{-9} М), также взаимосвязан с беременностью. Показано, что у некоторых видов и, в частности, у человека, синтез КСГ, ССГ и ТСГ при беременности резко возрастает, в результате чего концентрация этих белков и, следовательно, их связывающая способность увеличиваются в 2–5 раз и более. Эксперименты показали, что усиление синтеза этих белков во время беременности обусловлено, по-видимому, повышением концентрации в крови эстрогенов. Очевидно, часто встречающиеся половые различия в концентрации этих белков в значительной мере обусловлены различиями в концентрации андрогенов и эстрогенов у особей мужского и женского пола. Однако стимулирующий эффект эстрогенов и ингибирующий эффект андрогенов реализуется лишь при участии СТГ. Кроме того, сам СТГ — мощный стимулятор образования этих транспортных белков. Наряду с упомянутыми гормонами в регуляции продукции вышеназванных плазменных белков печенью принимают участие и другие гормоны: кортикостероиды или их метаболиты ее тормозят, а тиреоидные гормоны ее стимулируют, причем независимо от СТГ (Вестфал и др., 1965, 1983; Розен и др., 1966, 1971, 1991).

Неспецифическое связывание гормонов белками плазмы крови. Неспецифически связывать гормоны способны различные белки, в том числе γ -глобулины, трансферин, трипсин и многие другие. Из плазменных белков в плане неспецифического взаимодействия с гормонами наибольший интерес представляют сывороточный альбумин, присутствующий в крови в высоких концентрациях (около 4 г%), и α_1 -кислый гликопротеин (орозомукоид), наиболее интенсивно связывающий различные стероидные гормоны. Однако эти белки имеют лишь вспомогательное и неспециализированное значение для транспорта гормонов.

Участие форменных элементов крови в связывании гормонов. Имеется много данных о взаимодействии эритроцитов с пред-

ставителями разных классов гормональных соединений (Питерсон и др., 1955; Кареф, 1966). Вместе с тем некоторые гормоны у амфибий и птиц оказывают специфические эффекты на эритроциты. К ним относятся, в частности, катехоламины. Мембраны ядерных эритроцитов содержат в этом случае рецепторные связывающие их белки (Белизкия, 1975, 1976; Лефковиц и др., 1976, 1978).

Установлено, что циркулирующие лимфоциты и моноциты могут интенсивно связывать глюкокортикоиды, инсулин, СТГ, кальцитонин и некоторые другие гормоны (Бейум, 1968; Поснер, 1974). Однако связывающая емкость моноцитов и лимфоцитов в крови невелика. Поэтому вряд ли эти элементы белой крови способны играть существенную роль в транспорте гормонов. Предполагают, что связывание гормонов белками клеток лейкоцитарного ряда, особенно незрелых форм, имеет отношение не столько к транспорту, сколько к реализации специфического гормонального эффекта на клетки и выполняет рецепторную функцию.

Физиологическая роль связывания гормонов в крови. Различные аспекты изучения вопроса показали, что гормоны, связанные с комплексообразующими белками, как правило, физиологически неактивны, а также не способны подвергаться метаболическим превращениям (Слаунуайт и др., 1962; Ролл, 1964; Вестфал и др., 1969, 1971). В результате этого биологическая активность гормонов имеет прямую коррелятивную связь не с общей концентрацией гормона, а лишь с концентрацией его свободной формы.

Инсулинсвязывающий протеин, например, взаимодействуя с гормоном, исключает не все, а лишь часть его биологических эффектов. Так, специфически связанный инсулин теряет способность проявлять свое действие на скелетные мышцы, но сохраняет физиологическую активность в отношении жировой ткани (Антониадес и др., 1961, 1964). Возможно, в жировой ткани в отличие от мышечной образуются какие-то вещества, снижающие величину K_a инсулин-белкового взаимодействия и способствующие тем самым локальному освобождению гормона.

Специфически связывающие протеины значительно тормозят, как отмечалось, и метаболизм гормонов в периферических тканях, увеличивают длительность их пребывания в крови и подавляют выведение гормонов из организма. Видимо, неспецифическое связывание обладает аналогичным тормозящим эффектом, однако в значительно меньшей степени, чем специфическое.

Все эти данные позволяют полагать, что комплексообразование гормонов с белками крови, и прежде всего специфическими, играет буферно-резервирующую роль по отношению к гормонам, регулируя поступление их из крови в ткани. С этой точки зрения создание относительно лабильного, постоянно обновляемого резерва (депо)

может иметь значение буфера, стабилизирующего активную концентрацию соответствующих гормонов в крови и сглаживающего резкие изменения этой концентрации при физиологических сдвигах секреции и метаболизма гормонов.

Особое значение, видимо, приобретает специфическое связывание гормонов при беременности, в течение которой оно либо увеличивается в несколько раз, либо возникает заново и достигает высоких величин. При беременности специфические белки выполняют не только депонирующую функцию. Они в данных условиях могут выполнять защитную роль, предохраняя организм матери и плода от избытка гормонов и поддерживая оптимальный гормональный баланс в системе мать — плод. Такая необходимость, очевидно, возникает, поскольку в материнском организме во время беременности синтез ряда гормонов резко усиливается и гормоны могут проникать через плаценту в плод. С другой стороны, на определенных этапах эмбриогенеза эндокринные железы плода начинают активно функционировать, и гормоны плода могут проникать через плаценту в организм матери. Белки, связывающие гормоны, ограничивают движение гормонов через плаценту и предотвращают в организмах матери и плода развитие гормональной интоксикации. В последние годы высказывается предположение о том, что некоторые транспортные белки во время беременности могут выполнять функцию иммунодепрессантов (Абелев, 1977).

Некоторые формы патологии эндокринных функций могут быть первично обусловлены нарушениями в связывании гормонов специфическими транспортными белками. Таковы, например, отдельные формы гиперкортицизма (избыток свободных глюкокортикоидов вследствие пониженной концентрации транскортина), диабет (повышенное связывание инсулина специфическими белками) и т.д. (Антониадес и др., 1964; Де Моор и др., 1965; Розен и др., 1966, 1969).

Наряду со специфическими белками плазмы крови буферно-резервирующую функцию могут выполнять специфические органические и клеточные регуляторные белки. К органным белкам такого рода относятся, в частности, андрогенсвязывающий белок семенников (ABP) и прогестинсвязывающий белок матки — утероглобин (Мэйнуоринг, 1977; Понстигл и др., 1978). К клеточным же белкам относятся различные стеромодулины, в частности особый эстрогенсвязывающий белок (ОЭСБ) клеток печени (Смирнов, 1977, 1988, 1990).

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ ГОРМОНОВ И ИХ ЭКСКРЕЦИЯ

ОСНОВНЫЕ ПУТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА

Одной из необходимых подсистем в организации эндокринных функций является периферический метаболизм гормонов. Важнейшую роль в периферических превращениях гормонов играют процессы катаболизма. Катаболизм гормонов — это совокупность процессов ферментативной деградации исходной химической структуры секретируемых гормональных соединений. По основной физиологической сущности катаболические процессы, как уже отмечалось, — это прежде всего способ необратимой инактивации гормонов и обеспечения гормонального баланса, уравнивающего продукцию гормонов и подготавливающий клетки к приему новой порции гормональной информации. Химическая деградация гормонов, осуществляемая с помощью специальных ферментных систем, протекает в различных тканях, но прежде всего в спланхнической системе и почках. Эти органы обуславливают инактивацию гормонов, подготавливают их к выведению из организма.

Вместе с тем значение метаболических процессов на периферии не сводится только к необратимой инактивации гормонов. В катаболизирующих органах и, что особенно важно, в реагирующих органах могут протекать обменные процессы, приводящие к активации, реактивации, взаимопревращениям гормонов и возникновению новой гормональной активности (рис. 44).



Рис. 44. Направления периферического метаболизма гормонов

К числу процессов активации относятся, например, превращение секретируемого андростендиона в тестостерон, тестостерона — в 5α -дигидротестостерон или андростандиолы, секретируемого эстрогена — в эстрадиол, тироксина — в трийодтиронин, ангиотензина I — в

ангиотензины II и III. В качестве примеров реактивации можно привести переход кортизона в кортизол, восстановление структуры тестостерона и эстрадиола из их метаболитов — андростендиона и эстрона соответственно. Примерами взаимопревращений гормонов разного типа являются превращение андрогенов в эстрогены в гипоталамусе и в других отделах мозга, а также в жировой ткани и переход 17-оксикортикостероидов — в андрогены. Наконец, к процессам ферментативного превращения гормона на периферии в соединения с новым типом гормональной активности можно отнести образование энкефалина, эндорфинов и пептидов памяти из β -липотропина (см. гл. 4). Все эти метаболические реакции в реагирующих тканях, очевидно, играют существенную роль в местной регуляции и саморегуляции эффективности гормонов.

В условиях физиологического покоя метаболические процессы на периферии находятся в состоянии равновесия с процессами гормональной продукции. Пути и скорость превращений гормонов исследуются биохимическими методами *in vivo* и *in vitro*, общепринятыми для любых биоорганических соединений.

В данном случае используются гормоны, меченные ^3H , ^{14}C и ^{125}I . Радиоактивные вещества вводят в физиологических концентрациях в организм в опытах *in vivo* или в среду с инкубируемыми кусочками, срезами, гомогенатами тканей и субклеточными фракциями в опытах *in vitro*. Через определенные интервалы времени после инъекции гормона или начала инкубации с ним исследуемых тканей меченые гормональные метаболиты из биологического материала экстрагируют, очищают с помощью различных хроматографических процедур, затем идентифицируют и количественно определяют. В опытах *in vivo* продукты превращения гормонов определяют обычно в экскретах.

В качестве интегральных показателей интенсивности метаболических процессов *in vivo* часто используют величину периода полураспада гормонов ($T_{1/2}$) и скорость метаболического клиренса (СМК). Период полураспада гормонов — это время, за которое концентрация введенной в кровь порции радиоактивного гормона необратимо уменьшается вдвое. В табл. 12 приведены величины $T_{1/2}$ различных гормонов.

Скорость метаболического клиренса гормонов характеризует объем крови, полностью и необратимо очищаемый от гормона за определенный промежуток времени.

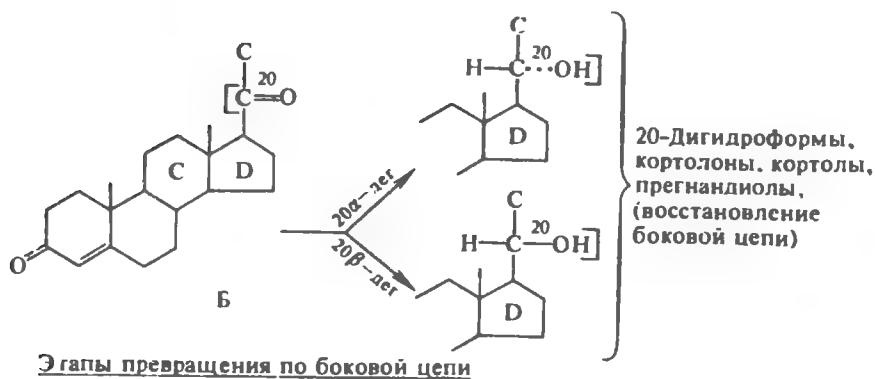
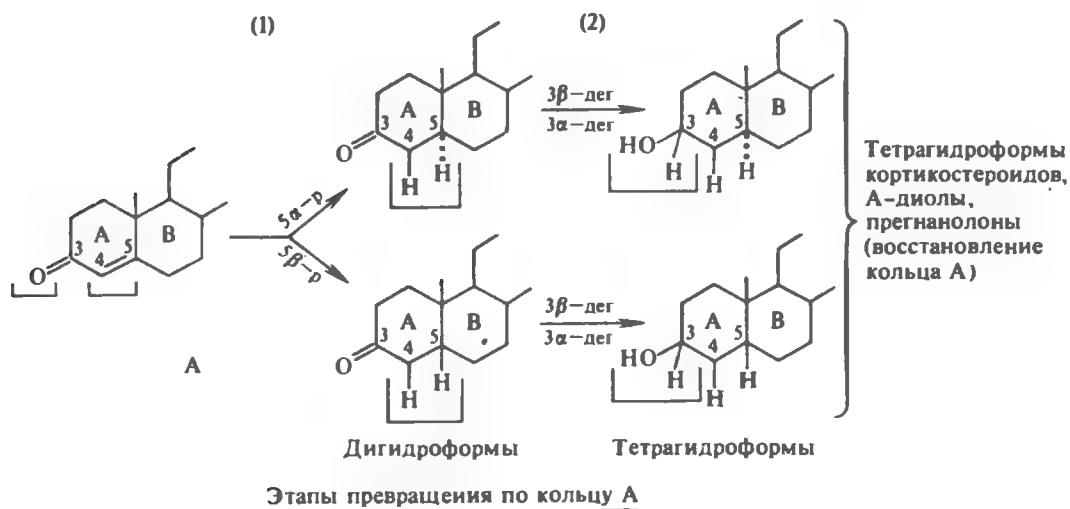
Метаболизм стероидных гормонов протекает главным образом без расщепления стероидного скелета и сводится в основном к реакциям восстановления двойной связи в кольце А (в основных семействах гормонов, кроме эстрогенов); окисления — восстановления некоторых кислородных функций; гидроксилирования углеродных атомов. Он осуществляется достаточно интенсивно не только в сис-

Величина периода полураспада некоторых гормонов у здорового человека (обобщенные средние данные)

Гормон	$T_{1/2}$, мин	Гормон	$T_{1/2}$, мин
T_4	5760	СТГ	15—17
T_3	2700	ТТГ	15—20
F	70—90	АКТГ	15—20
B	50—60	АДГ	15—20
Альд	20—30	Мелатонин	10—20
T	30—40	Инсулин	8—10
Pr	90—105	Соматомедины	8—10
E_2	20—25	РФ	2,5—5
		Катехоламины	0,5—2,5

теме катаболизирующих органов (печени, кишечнике, почках), но и в мозге, мышцах, коже и других тканях, исключая тимико-лимфоидную.

Все стероидные гормоны, содержащие в кольце А Δ^4 -3-кетогруппу (кортикостероиды, прогестины, секретируемые андрогены), имеют общий путь превращений, состоящий из двух последовательно протекающих этапов (Дорфман, 1960):



Первый этап сводится к восстановлению Δ^4 -двойной связи с образованием дигидропроизводных стероидов и осуществляется под действием НАДФН-зависимых ферментов, называемых 5α - и 5β -редуктазами, 5α -редуктазы локализованы главным образом в микросомальной и ядерной фракциях клетки. В свою очередь β -редуктазы, как правило, локализуются в растворимой фракции клетки (цитозоле) и образуют 5β -производные стероидов.

Так образуются 5α - и 5β -дигидроформы кортикостероидов (дигидрокортизолы, дигидрокортикостероны, дигидроальдостероны), прогестиннов (дигидропрогестероны) и тестостерона (дигидротестостероны). При этом и 5α - и 5β -восстановление кортикостероидов приводит, по-видимому, к практически полной инактивации гормонов. В случае прогестиннов к инактивации исходного гормонального соединения приводит чаще всего лишь 5β -редукция, 5α -дигидропрогестерон (5α -DPr) может обладать выраженной прогестинновой активностью. В случае андрогенов 5α -редуктазная реакция, приводящая к образованию из Т 5α -DT, вызывает значительное усиление андрогенной активности. Вместе с тем 5β -редукция Т вызывает у млекопитающих почти полное исчезновение андрогенной и анаболической активности гормона. Однако 5β -производные Т, вероятно, не являются биологически инертными соединениями. Теряя андрогенную и анаболическую активность, они могут приобретать и некоторые новые свойства. Так, 5β -DT и некоторые его метаболиты у эмбрионов цыплят обладают способностью индуцировать синтез гемоглобина и усиливать эритропоэз (Ирвинг и др., 1975).

Второй общий этап превращений Δ^4 -3-кетостероидных гормонов, следующий за 5 -редуктазными реакциями, — это гидрирование 3-кетогруппы с образованием 3α - и 3β -оксипроизводных стероидных гормонов.

Эти реакции осуществляются при участии ферментов 3α - и 3β -оксистероиддегидрогеназ (оксидоредуктаз), которые в присутствии НАДФН или НАДН восстанавливают 3-кетогруппы в 3-оксигруппу. Оба фермента могут существовать в клетках как в растворимой форме, так и в форме, связанной с мембранами эндоплазматического ретикулума. В результате 3-оксистероиддегидрогеназных реакций образуются тетрагидроформы стероидных гормонов. Видимо, тетрагидрометаболиты стероидов в большинстве случаев уже не обладают прямой биологической активностью и могут быть конечными продуктами катаболизма соответствующих гормонов.

Известен и другой общий путь метаболизма стероидов. Однако он имеет более узкое значение, так как присущ лишь C_{21} -стероидным гормонам. Он сводится к восстановлению кетогруппы у 20-го углерод-

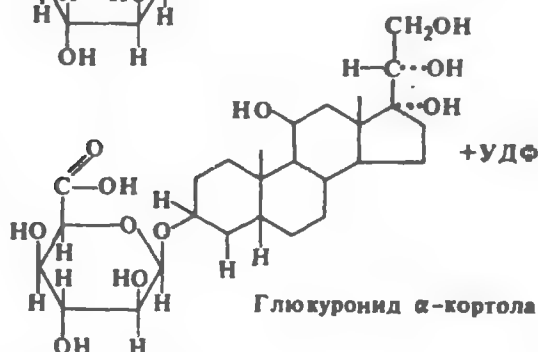
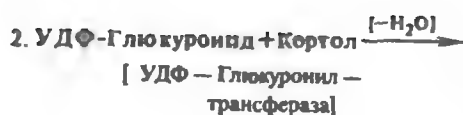
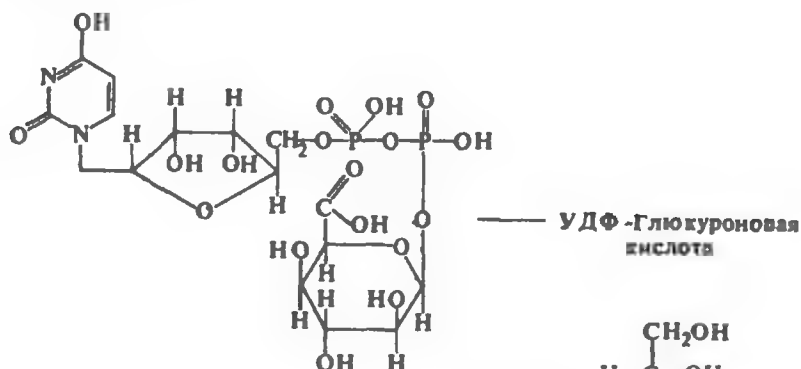
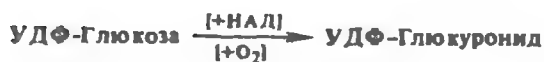
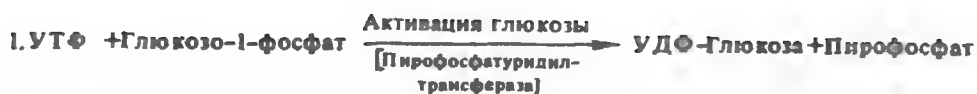
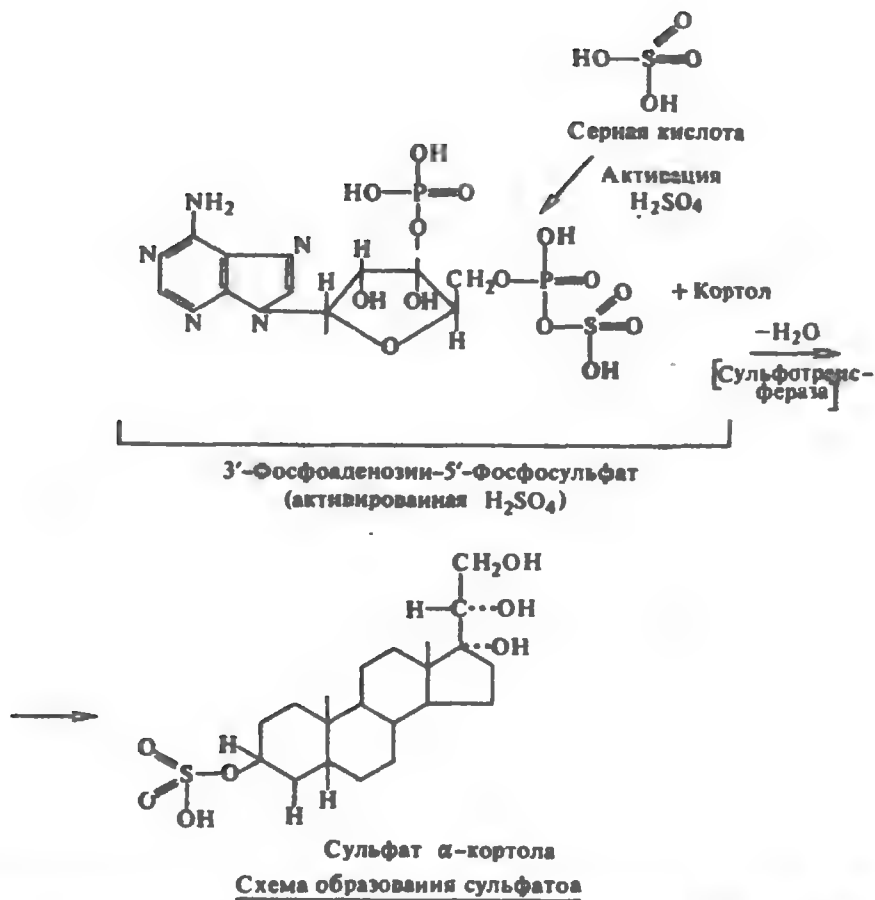


Схема образования глюкуронидов

ного атома и обеспечивается микросомальными и цитозольными ферментами 20 α - и 20 β -оксистероиддегидрогеназами, или оксидоредуктазами (см. выше, Б).

В результате 20-оксидегидрогеназной реакции образуются 20-дигидропроизводные С₂₁-стероидов, в которых гидроксильная группа ориентирована либо в 20 α -, либо в 20 β -положении. Субстратами этой реакции могут быть как исходные, секретируемые стероиды, так и их тетрагидрометаболиты. При этом 20 α -оксипроизводные самих гормонов в отличие от 20 β -производных могут обладать выраженной гормональной активностью. В то же время и 20 α -, 20 β -дигидроформы стероидов с восстановленным кольцом А биологически неактивны. Метаболиты С₂₁-стероидов с восстановленной боковой цепью и восстановленным кольцом А составляют значительную часть конечных, экскретируемых метаболитов кортикостероидов и прогестинов.

Наконец, для периферического метаболизма всех стероидных гормонов в той или иной степени характерны процессы гидроксирования в разных позициях стероидной молекулы. Процессы гидроксирования протекают в основном в печени под действием микросомальных монооксигеназ (гидроксилаз) — цитохром Р₄₅₀-зависимых ферментов. Данная ферментная система гепатоцитов анало-



гична гидроксилазам стероидогенных эндокринных клеток (см. гл. 3), но не включает в себя адренодоксина — ферментативного компонента, специфичного для биосинтеза стероидных гормонов. Интересно, что многие изоформы монооксигеназ активно превращают одновременно ксенобиотики — микромолекулярные лекарства, токсины и канцерогены.

Все перечисленные метаболиты стероидных гормонов плохо растворимы в воде и превращаются в печени перед экскрецией в парные соединения (конъюгаты) — эфиры с серной, глюкуроновой и некоторыми другими кислотами. Синтез простых эфиров с глюкуроновой кислотой (глюкурониды) и сложных эфиров с серной кислотой (сульфаты) — это общий конечный этап катаболизма большинства стероидных гормонов, непосредственно предшествующий экскреторным процессам. Эстерификация стероидов увеличивает их растворимость в воде и повышает порог реабсорбции в извитых канальцах почек и слизистой кишечника. Кроме того, в некоторых случаях она дополнительно тормозит биологическую активность соединений. Этап образования парных соединений неспецифичен для стероидных гормонов.

Образование эфирной связи с метаболитами стероидных гормонов — сложный ферментативный процесс, осуществляющийся преимущественно по гидроксильной группе С3-стероида (см. выше).

У большинства изученных видов, за редким исключением (например, морская свинка), примерно 90% метаболитов стероидных гормонов экскретируется в форме глюкуронидов и сульфатов. Помимо глюкуронидов и сульфатов в экскретах обнаруживаются фосфаты и конъюгаты с глутатионом, N-ацетилглюкозамином и белками (Юдаев и др., 1976).

В моче найдены также полярные C_{21} и C_{19} -карбоксиметаболиты или соответствующие им карбоформы (Тейлор, 1970; Мондер, Брэдлоу, 1977). Карбоксиформы этих соединений называют этиеновыми кислотами.

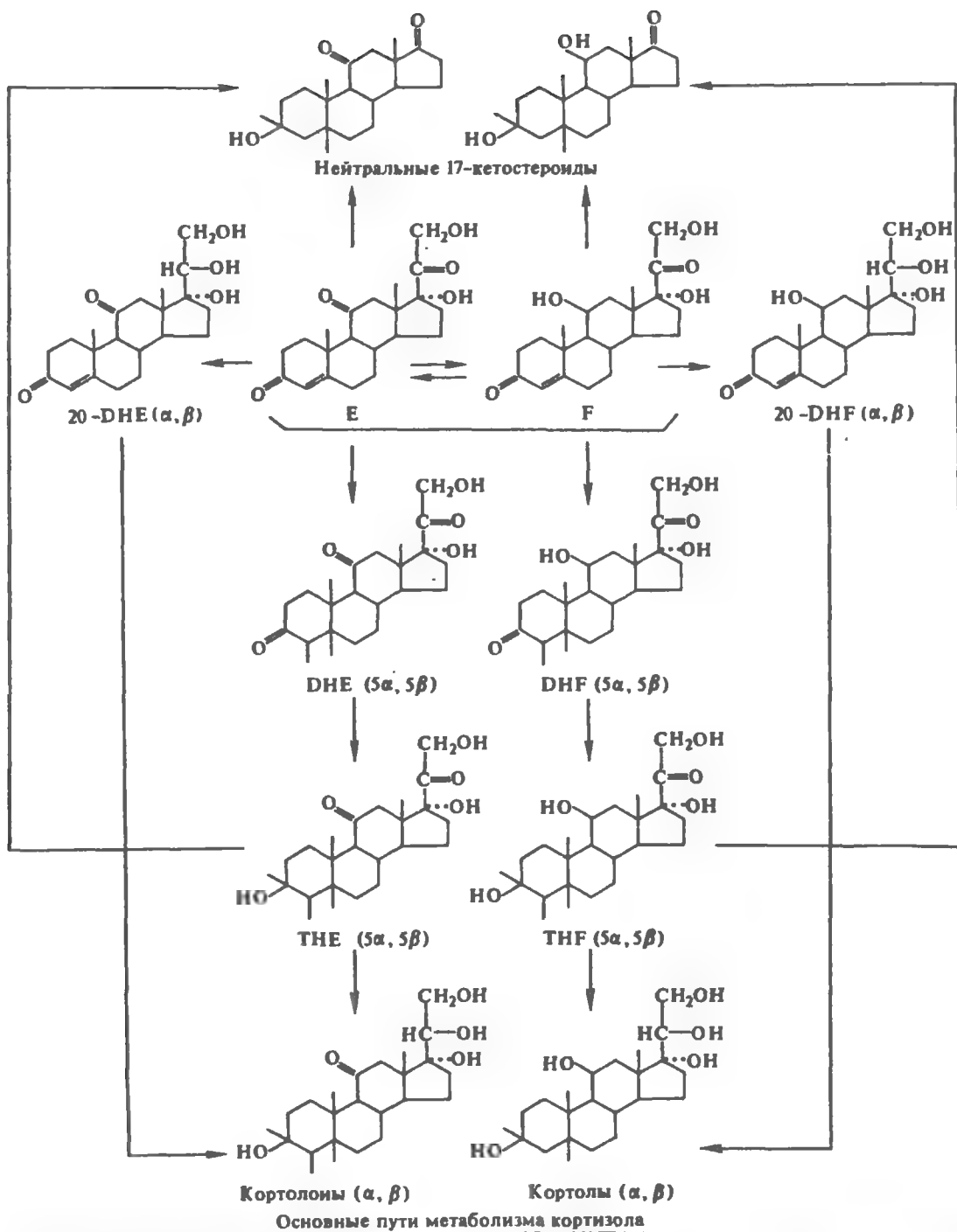
Метаболизм кортикостероидов. Как отмечают Н.А.Юдаев (1961), Дорфман, Унгар (1965), для большинства видов млекопитающих характерны отмеченные метаболические реакции кортикостероидов, общие для C_{21} - Δ^4 -3-кетостероидов (см. с. 173). Основными конечными продуктами катаболизма 17-дезоксикортикостероидов являются тетрагидроформы. Кортикостероиды, содержащие в 17α -положении оксигруппу (кортизол, кортизон и их производные), могут подвергаться и еще одному типу превращений, приводящему к отщеплению боковой цепи и образованию в качестве конечных продуктов группы нейтральных 17-кетостероидов. К 17-кетостероидам, образующимся в процессе катаболизма 17-оксикортикостероидов, относятся соединения, окисленные в 11-м положении. 17-кетостероиды составляют у человека не более 5–10% суммарного количества конечных метаболитов кортизола. Кроме того, в процессе катаболизма кортизола в норме может образовываться некоторое количество тетрагидро-S.

У некоторых видов животных превращения кортизола происходят иными путями. Так, у морской свинки этот глюкокортикоид катаболизируется не по линии восстановления кольца A и боковой цепи, а главным образом путем гидроксилирования 2-го и 6-го углеродных атомов.

Отличительная черта превращений альдостерона — образование альдостерон-18-глюкуронида.

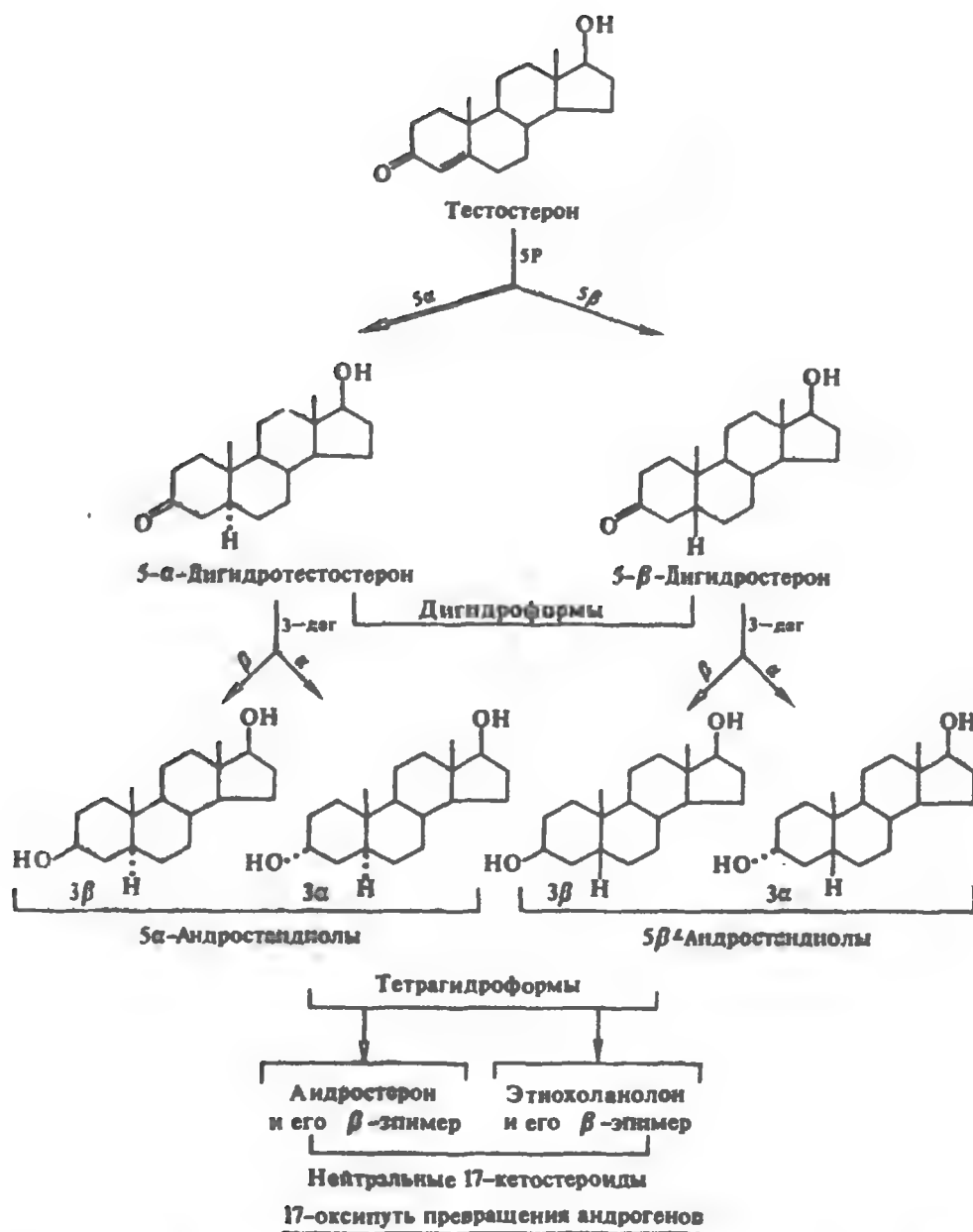
Метаболизм прогестинов. Прогестины подвергаются превращениям, в большинстве случаев аналогичным превращениям кортикостероидов, исключая, естественно, 11-оксистероиддегидрогеназную реакцию.

Основные конечные продукты обмена прогестерона: прегнандиолы (аналоги кортолов) и прежде всего 5β -прегнандиол, 3α -, 20α -прегнанолон (тетрагидроформы) и прегнандионы (дигидроформы). Важный продукт превращения прогестерона на периферии — также и 20α -дигидропрогестерон, называемый иногда 20α -оксипрогестероном. Однако этот биологически активный прогестин — не толь-

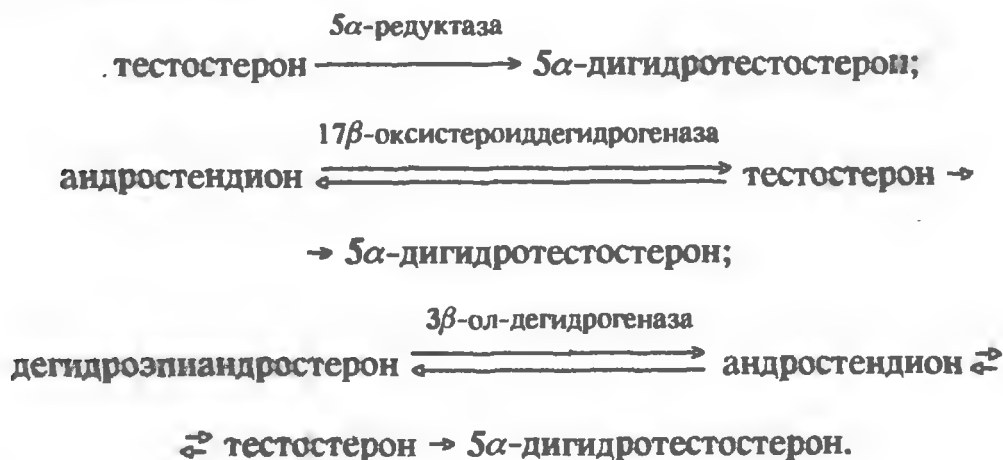


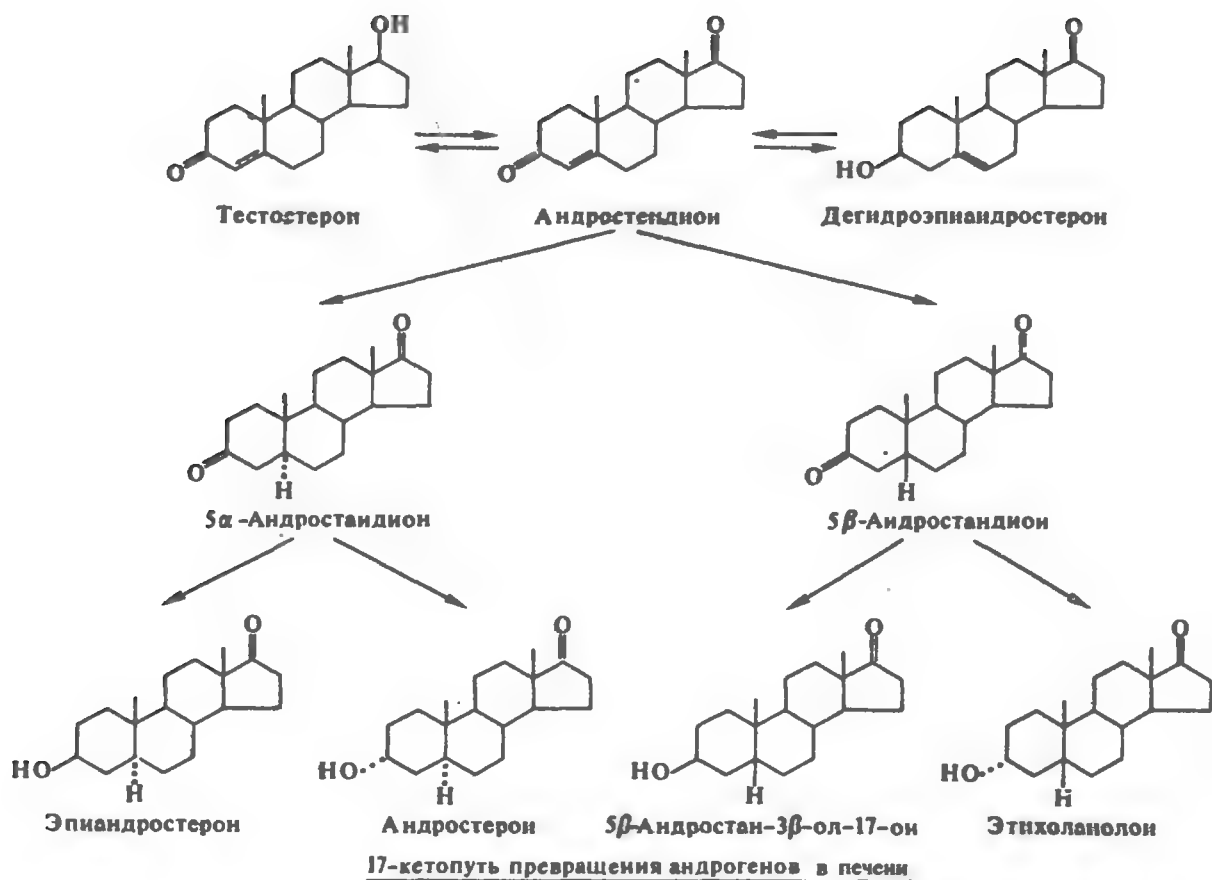
ко периферический метаболит прогестерона, но и секретируемый гормон яичников. 20β -дигидропрогестерон, также образующийся при метаболизме прогестерона, биологической активностью не обладает.

В отличие от метаболитов кортикостероидов 5α - и 20α -дигидропрогестины могут обладать выраженной биологической активностью. В то же время сами тетрагидроформы и тетрагидроформы с восстановленной боковой цепью всех C_{21} -стероидов биологической активностью уже не обладают.



Метаболизм андрогенов. Для метаболизма секретируемых андрогенов характерна серия реакций активации на периферии. К ним относятся превращения:





Важнейшей в плане повышения андрогенной активности является 5α -редуктазная реакция перехода тестостерона в 5α -дигидротестостерон, осуществляемая в органах-мишенях, так как последний обладает наиболее выраженным прямым андрогенным действием (Липсетт и др., 1966; Больё, 1967). Превращения андростендиона в тестостерон и дегидроэпиандростерона — в андростендион имеют значение подготовительных реакций, обеспечивающих накопление тестостерона как непосредственного субстрата для конечной активации. Вместе с тем превращение андростендиона в тестостерон можно рассматривать и как процесс прямой активации, поскольку тестостерон не только обладает прямым андрогенным действием, но и оказывает анаболические эффекты. Секретируемый тестостерон может обратимо метаболлизироваться в андростендион, а последний — в дегидроэпиандростерон. Обратные реакции можно рассматривать как реакции реактивации.

Наряду с процессами активации и реактивации андрогенов в организме происходят и процессы их инактивации, количественно преобладающие над процессами активации (см. с. 174, 175). Андрогены способны превращаться в ряде тканей (мозге, жировой ткани и др.) в эстрогены. Конечные продукты обмена андрогенов, экскретируемые из организма, — это главным образом нейтральные 17-кетостероиды. Некоторый процент данных метаболитов в печени может превращаться опять в андростендион.

Показано, что примерно 1/3 суммарных 17-кетостероидов образуется из андрогенов гонад, остальные 2/3 синтезируются из андрогенов адреналовой коры. Наряду с 17-кетопутем превращения андрогенов существуют и другие пути, например образование Δ^{16} -производных, 2-, 6-, 7-, 15- или 18-оксиметаболитов и т.д. Процессы гидроксирования андрогенов осуществляются с помощью микросомальных оксидаз смешанного типа (см. гл. 4).

Метаболизм эстрогенов. Эстрогены, имея в отличие от остальных стероидных гормонов в своей структуре ароматизированное кольцо А, не подвергаются превращениям, связанным с изменением его структуры. В основном их метаболизм сводится к реакциям гидроксирования, а также метоксилирования углеродных атомов их молекул и, кроме того, окислению и восстановлению кислородной функции у 17С. Одна из начальных стадий превращения главного эстрогена человека и животных — E_2 — это окисление его в E_1 . Эта реакция, аналогичная превращению Т в андростендион, обратима и сопровождается резким снижением биологической активности гормона. Равновесие этой реакции значительно сдвинуто в сторону образования E_1 . Последнее соединение может быть и конечным, экскретируемым продуктом катаболизма E_2 .

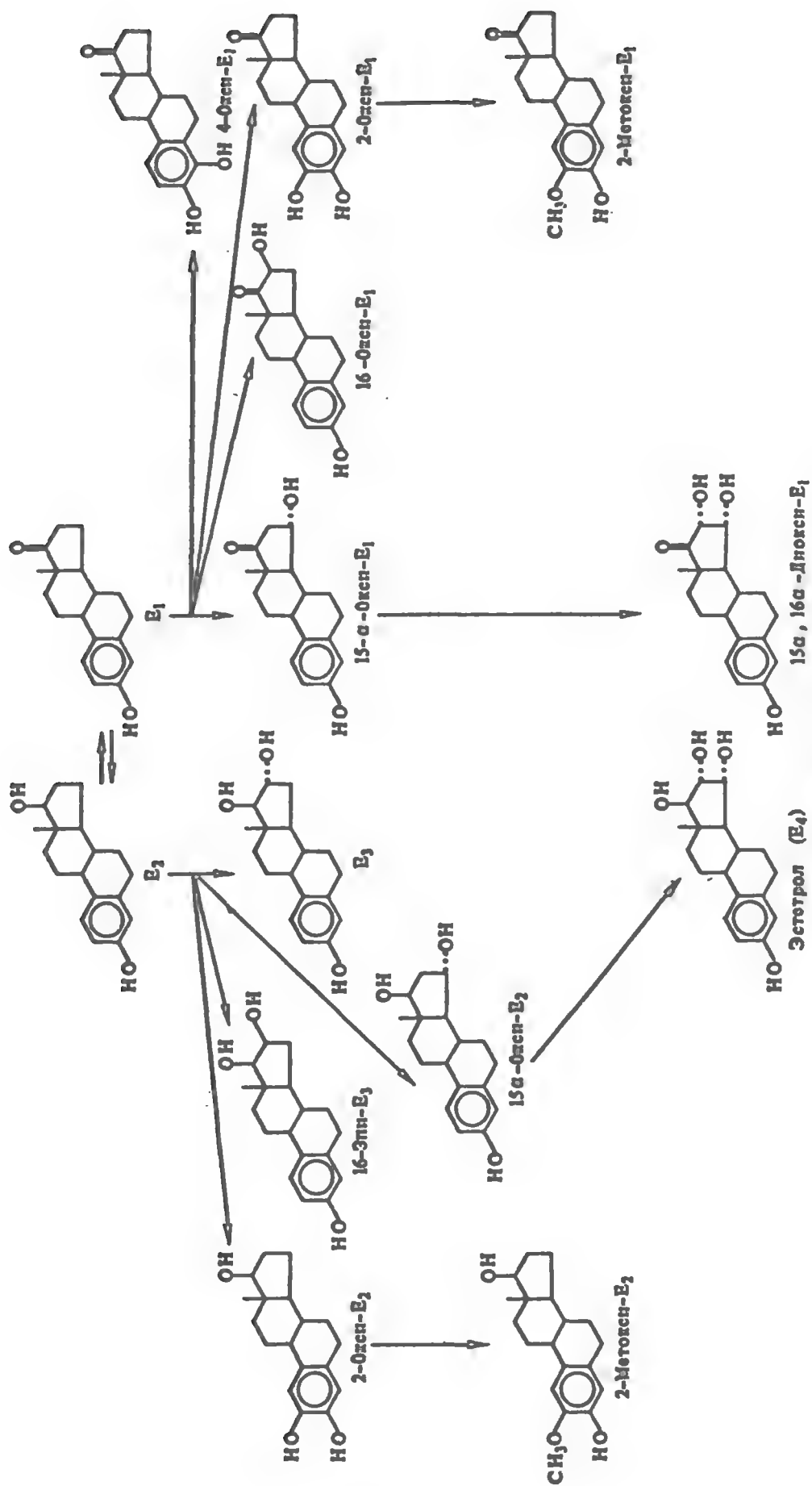
Другая важная стадия превращения E_2 — его 16-окисление с образованием эстриолов, причем доминирующий продукт данной стадии — 16α - E_3 , или E_3 (см. с. 177).

Эстриол у человека и многих видов животных составляет 60–80% экскретируемых метаболитов эстрогенов. Это соединение обладает определенной эстрогенной активностью, воспроизводя почти все эффекты эстрадиола во влагалище, молочной железе и часть эффектов в матке (Хизоу, 1959). Напомним, что E_3 не только продукт периферического метаболизма E_2 , но и секретируемый гормон фето-плацентарной единицы при беременности.

16-окислению может подвергаться не только E_2 , но и E_1 с образованием 16α - и 16β -оксиэстронов. Однако эти соединения биологически малоактивны.

К числу катаболитов эстрогенов относятся также 6-оксипроизводные и 15-оксипроизводные E_1 и E_2 (последние образуются только при беременности).

Особый интерес представляют 2- и 4-оксипути метаболизма эстрогенов (Фишмэн, 1960, 1977; Болл и др., 1981). Эти пути, количественно сопоставимые с 16-гидроксированием гормонов, приводят к формированию соответствующих производных E_1 и E_2 с кольцом А, аналогичным диоксибензольному кольцу катехоламинов. Отсюда названия 2- и 4-оксиэстрогенов — катехолстероиды. Данные метаболиты, образуемые в печени, плаценте и мозге, действуют как слабые эстрогены или антиэстрогены и конкурентно тормозят ката-



болизм катехоламинов в мозге, пролонгируя их медиаторный эффект. Катехолэстрогены могут подвергаться метилированию с образованием метоксистероенов. Последние биологически малоактивны.

Метаболизм 1α , 25-дигидроксиэргостерола. Как уже отмечалось (см. гл. 4), гормональная форма витамина D_3 — 1,25-дигидроксивитамин D_3 образуется в почках из малоактивного предшественника 25-моноокси-витамина D_3 . Альтернативным путем превращений монооксиформы, протекающим не только в почках, но и в других тканях, служат 24- и 26-гидроксилазные реакции. В результате образуются 24,25 (ОН) $_2$ - D_3 и 25, 26 (ОН) $_2$ - D_3 . Эти соединения биологически неактивны (Хосслер, 1974). Вместе с тем они могут подвергаться 1α -гидроксилированию и в итоге приобретать биологическую активность, которая ниже, чем у 1α , 25-дигидроксиформы.

Гормональная регуляция метаболизма стероидных гормонов. Показано, что некоторые реакции периферического обмена гормональнозависимы. К числу известных гормонов, контролирующих периферический метаболизм стероидов, относятся тропные гормоны гипофиза, гормоны щитовидной железы и половые гормоны. Так, АКТГ несколько тормозит процессы превращения глюкокортикоидов, увеличивая величину их $T_{1/2}$ (Берлинер, Дауэрти, 1961), а ЛГ стимулирует превращение Т в 5α -ДТ в тканях-мишенях и тем самым интенсифицирует андрогенный эффект стероида (Липсетт и др., 1973). Тиреоидные гормоны значительно ускоряют 5α -редуктазную реакцию всех C_{21} - и C_{19} -стероидов, а также 11β -дегидрогеназную реакцию кортикостероидов (Мак Гуайр, Томкинс, 1959; Корнер, Хелман, 1964). Усиливая обмен и в результате снижая концентрацию активных кортикостероидов в крови, гормоны щитовидной железы могут, очевидно, оказывать путем отрицательной обратной связи активирующее влияние на секрецию АКТГ и глюкокортикоидов.

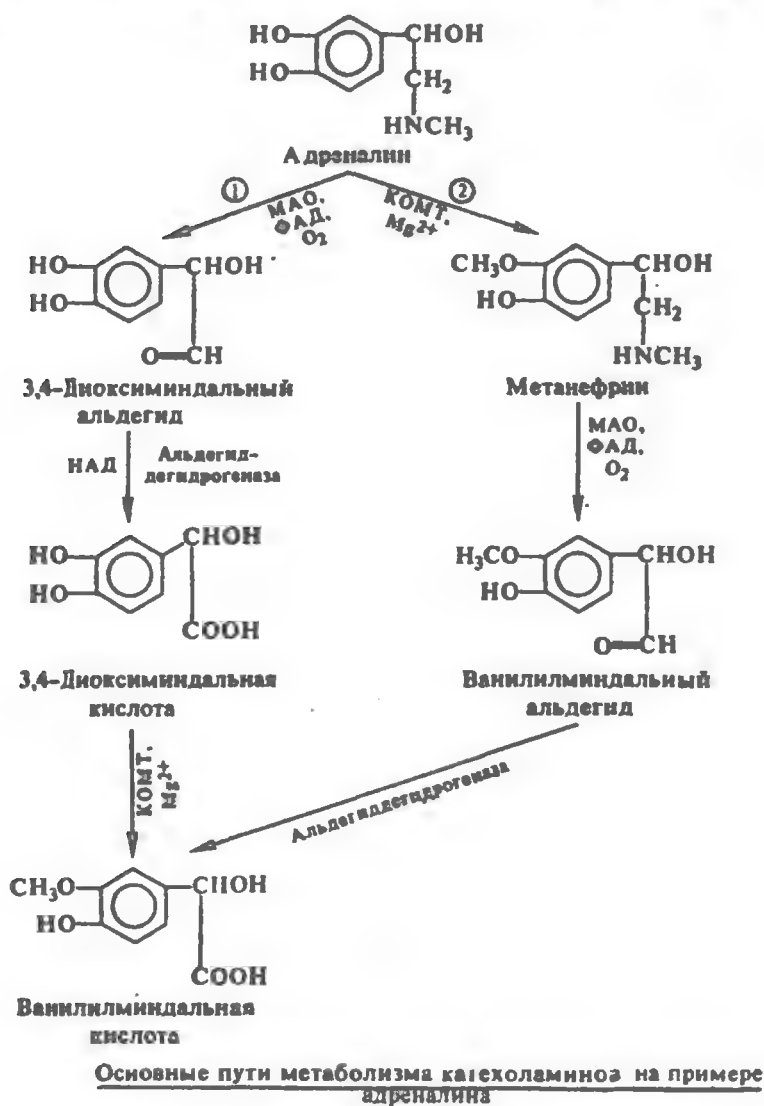
Важную роль в метаболизме гормонов могут играть половые стероиды. В частности, у крыс эстрогены стимулируют, а андрогены тормозят 5α -редуктазную и 3-оксистероиддегидрогеназные реакции стероидных гормонов в печени (Йейтес и др., 1958; Паттери и др., 1974). Вместе с тем половые стероиды оказывают противоположное влияние на активность растворимых 20-оксистероиддегидрогеназ. Андрогены у крыс могут оказывать также индуцирующий эффект на некоторые микросомальные оксидазы печени, гидроксилирующие стероидные метаболиты во 20-м, 6-м, 18-м и других положениях (Густафссон и др., 1973–1976). Вероятно, эти влияния половых стероидов могут реализоваться лишь при участии гормонов гипофиза (см. гл. 10). Эффекты половых гормонов на ферменты периферического обмена могут играть существенную роль в саморегуляции их биологического действия в различных тканях.

Таким образом, гормоны оказывают регулирующее действие на эндокринные железы не только путем прямого влияния на проте-

кающие в них биосинтетические и секреторные процессы, но и косвенно, путем изменения интенсивности катаболизма секретируемых железами гормональных соединений.

Метаболизм гормонов — производных жирных кислот. Периферический метаболизм данного класса гормонов изучен недостаточно. Вероятно, активирующее и инактивирующее превращения ретиноидов и неотенинов осуществляются в результате их гидроксилирования при участии цитохром P₄₅₀-зависимых микросомальных монооксигеназ (Ломен и др., 1987).

Метаболизм аминокислотных гормонов. *Метаболизм катехоламинов.* Адреналин и норадреналин подвергаются в разных тканях ферментативным превращениям, приводящим в итоге к их инактивации и подготовке к выведению из организма. Доминирующими путями превращений катехоламинов *in vivo* служат два сходящихся пути: окислительное дезаминирование боковой цепи — моноаминоксидазный путь (МАО-путь), оксиметилирование гидроксила у С3 кольца — катехоламиноксиметилтрансферазный путь (КОМТ-путь):



Большая часть экскретируемых метаболитов этих гормонов экскретируется из организма в форме продуктов дезаминирования и оксиметилирования (Аксельрод и др. 1961). Соотношение этих путей обмена адреналина и норадреналина может варьироваться от органа к органу и от вида к виду. Однако в целом процессы метилирования, как правило, предшествуют процессам дезаминирования и количественно преобладают над последними.

МАО-путь обеспечивается ферментом моноаминоксидазой, который локализуется на внутренней мембране митохондрий клеток различных тканей. Он обладает относительно широкой субстратной специфичностью, подвергая окислительному дезаминированию в присутствии ФАД не только катехоламины, но и тирамин, серотонин, гистамин и другие моноамины. МАО-путь превращений катехоламинов приводит лишь к частичной потере их биологической активности.

КОМТ-путь осуществляется при участии фермента катехолоксиметилтрансферазы (КОМТ), переносящего метильный радикал от S-аденозилметионина к одной из фенольных групп катехоламина в присутствии ионов Mg^{2+} . КОМТ — цитозольный фермент, найденный в клетках почти всех тканей, исключая скелетные мышцы. Метилированные катехоламины обладают специфической биологической активностью на два порядка ниже, чем их неметилированные предшественники, и могут в некоторых количествах экскретироваться. Однако большая их часть подвергается окислительному дезаминированию при участии МАО, в результате чего образуется сначала ванилилминдальный альдегид, а затем и ванилилминдальная кислота, которая может образовываться также и из 3-,4-диоксиминдальной кислоты. Катехолэстрогены конкурентно тормозят КОМТ и тем самым пролонгируют эффекты катехоламинов в мозге (Брёер и др., 1981).

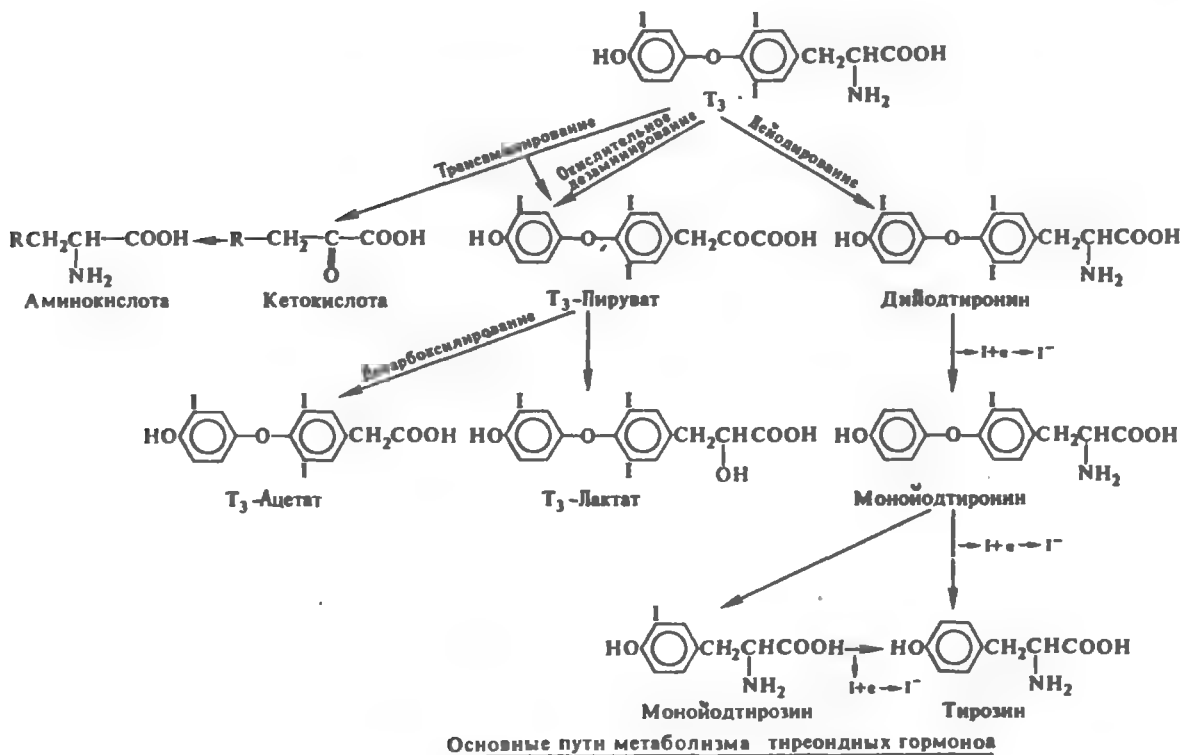
Продукты метилирования адреналина и норадреналина составляют в моче 25–45% от общего количества экскретируемых катаболитов, а продукты сочетанного метилирования и дезаминирования — 30–75%.

Метаболизм тиреоидных гормонов. Важное место в периферическом метаболизме тиреоидных гормонов занимает их дейодирование под влиянием микросомальных дейодиназ.

В зависимости от пунктов дейодирования в молекуле тирониновых гормонов может происходить либо их активация, либо инактивация. Так, отщепление атома йода в положении 5' в молекуле T_4 приводит к образованию T_3 , обладающего большей биологической активностью, чем сам T_4 . По современным представлениям, гормональная активность T_4 в значительной степени зависит от его превращения в T_3 , и переход $T_4 \rightarrow T_3$ является необходимым этапом в реализации биологических эффектов T_4 (Баркер, 1966; Оппенгеймер и др., 1971). Таким образом, можно полагать, что определяющую

роль во влиянии гормонов щитовидной железы на обменные процессы играет как секретируемый железой T_3 , так и T_3 , образующийся на периферии из T_4 путем дейодирования последнего.

Наряду с дейодированием T_4 в положении 5' в различных тканях организма, и прежде всего в печени, может происходить дейодирование как T_4 , так и T_3 в 5-м положении с образованием 3,3',5'-трийодтирониона и 3,3'-дийодтирониона, что приводит к полной потере биологической активности гормонов:



Процесс дейодирования тиреоидных гормонов в печени и других тканях на этом не останавливается и вслед за образованием упомянутых катаболитов может происходить постепенно полное удаление атомов йода. Освободившийся атомарный йод быстро восстанавливается в йодид и экскретируется с мочой (Туракулов, 1963). Количественно путь дейодирования — основной путь катаболизма тиреоидных гормонов.

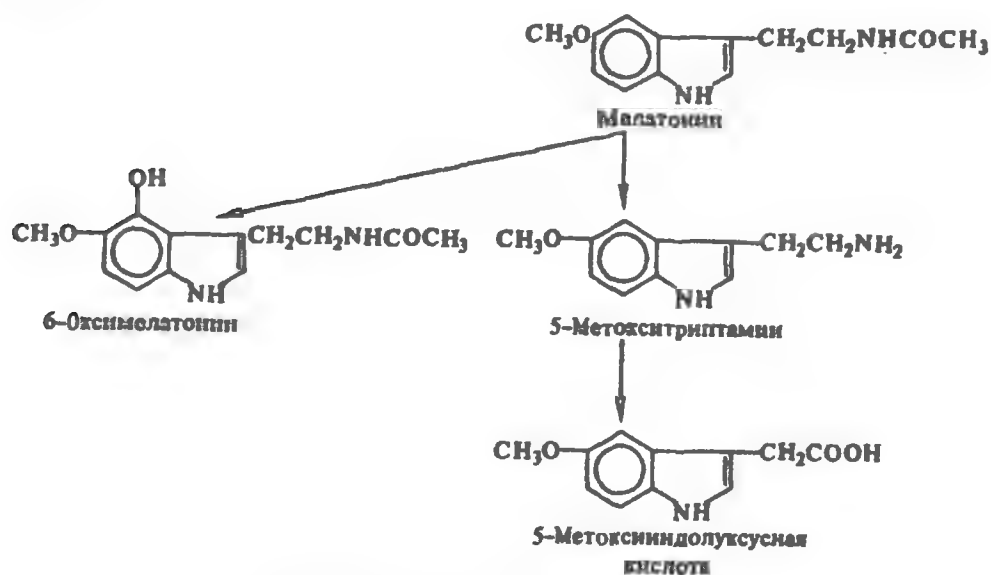
Разрыв дифенилэфирной связи в молекуле тиреоидных гормонов с образованием йодтирозинов может предшествовать процессу дейодирования.

Следующий путь превращений гормонов щитовидной железы — путь, связанный с изменениями аланиловой боковой цепи их молекулы и включающий окислительное дезаминирование и декарбоксилирование остатка аланина. Кетокислые, молочнокислые и уксуснокислые аналоги гормонов обладают выраженной биологической активностью лишь при сверхфизиологических концентрациях.

Известен еще один путь катаболизма тиреоидных гормонов. Он сводится к образованию в печени эфиров с глюкуроновой и серной кислотами по фенольному гидроксилу молекулы йодтиронина, что приводит к полной инактивации и быстрому выведению гормонов (Рош и др., 1956).

Характерная особенность обмена тиреоидных гормонов и особенно T_4 — невысокая скорость их катаболизма ($T_{1/2}$ — несколько суток).

Метаболизм мелатонина. Мелатонин — быстро метаболизируемый гормон, в процессе превращений которого, главным образом в печени, образуются следующие экскретируемые продукты: 5-метоксииндолуксусная кислота, 5-метокситриптамин и 6-оксимелатонин:



Основные пути метаболизма мелатонина

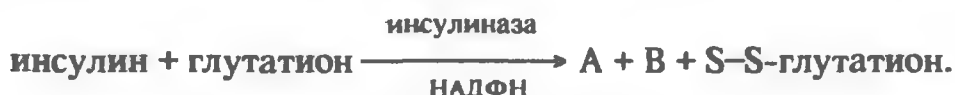
Кроме того, 6-оксимелатонин может образовывать по 6-гидроксилу соответствующий глюкуронид. Все эти продукты биологически неактивны (Чазов, Исаченков, 1974).

Метаболизм белково-пептидных гормонов. Периферический метаболизм белково-пептидных гормонов изучен недостаточно. Известно, что представители этого класса гормонов быстро исчезают из крови. Так, величины их $T_{1/2}$ обычно не превышают 20 мин, а для отдельных пептидов — 1–3 мин.

Показано, что белково-пептидные гормоны быстро накапливаются в печени, где происходит их интенсивная деградация и инактивация под действием специфических пептидаз. Однако процесс пептидазной инактивации гормонов, видимо, может осуществляться и в других тканях, а также в крови. Детально ферментные системы и

пути превращения белково-пептидных гормонов пока в большинстве случаев не расшифрованы. Исключение составляет лишь печеночный фермент, расщепляющий инсулин — инсулиназа (Левин, 1967). Инсулиназа является НАДФН-зависимой глутатион-инсулин-трансдегидрогеназой, восстанавливающей дисульфидные мостики инсулина и окисляющей цистеиниловые остатки глутатиона.

В результате этой реакции инсулин распадается на А- и В-цепи, а глутатион переходит в окисленную, дисульфидную форму — S-S-глутатион:

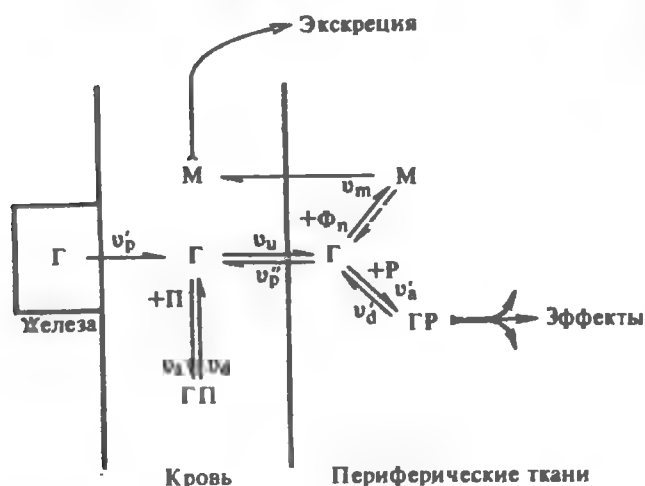


Впоследствии А- и В-цепи под влиянием печеночных пептидаз расщепляются на пептиды и аминокислоты.

Установлено, что преобладающая часть всех белково-пептидных гормонов перед экскрецией расщепляется и лишь их незначительная часть выделяется из организма в неизменном виде. Вместе с тем при беременности в моче женщин можно обнаружить высокие количества гонадотропинов.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КОНЦЕНТРАЦИЮ СВОБОДНЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ

На основании данных, приведенных в предыдущих разделах книги, можно построить модель, приближенно, но вместе с тем наглядно описывающую кинетику изменений концентрации свободных, неметаболизированных гормонов и их стационарную концентрацию в крови (рис. 45). Концентрация свободного гормона (Γ) в крови, очевидно, зависит от скорости его поступле-



бодных, неметаболизированных гормонов и их стационарную концентрацию в крови (рис. 45). Концентрация свободного гормона (Γ) в крови, очевидно, зависит от скорости его поступле-

Рис. 45. Распределение секретруемого гормона в организме:

пояснения см. в тексте

ния в кровь (v_p) из железы (v_p'), а также тканей (v_p''): $v_p = v_p' + v_p'' = k_p$, где k_p — константа скорости продукции гормона (продукция Γ — реакция нулевого порядка); от скорости захвата

свободного гормона тканями $v_u = k_u[\Gamma]$, где k_u — константа скорости захвата (реакция псевдо-1-го порядка), в свою очередь обусловленного скоростями гормон-рецепторного взаимодействия (v_p) и суммарного метаболизма гормона (v_m); скоростями ассоциации гормона с транспортными белками крови — $v_a = k_a[\Gamma][\Pi]$, где k_a — кинетическая константа ассоциации, $[\Pi]$ — концентрация белков крови (реакция 2-го порядка) и диссоциации образовавшихся комплексов — $v_d = k_d[\Gamma\Pi]$, где k_d — кинетическая константа диссоциации (реакция псевдо-1-го порядка). Следовательно, скорость изменений концентрации свободного гормона в крови ($d[\Gamma]/dt$) можно описать уравнением

$$\begin{aligned} d[\Gamma]/dt &= (v_p + v_d) - (v_u + v_a) = \\ &= (v_p + k_d[\Pi\Gamma]) - (k_u[\Gamma] + k_a[\Gamma][\Pi]). \end{aligned}$$

В стационарном состоянии (состоянии покоя), когда $d[\Gamma]/dt \approx 0$, $v_a = v_d$, а $v_p = v_u = k_u[\Gamma]$; $[\Gamma] = v_p/k_u = k_p/k_u$, т.е. концентрация свободного гормона при состоянии физиологического покоя организма прямо пропорциональна константе базальной продукции гормона и обратно пропорциональна константе скорости захвата его тканями.

ПУТИ ЭКСКРЕЦИИ ГОРМОНОВ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ

Как уже отмечалось, подавляющая часть секретируемых гормонов перед выведением из организма подвергается метаболическим превращениям. Лишь небольшая доля гормонов (0,5–10%) экскретируется в неизменном виде. В составе выводимых жидкостей плохо растворимые в воде метаболиты стероидных гормонов экскретируются преимущественно в форме глюкуронидов, сульфатов и некоторых других эфиров, обладающих высокой водорастворимостью. Метаболиты аминокислотных гормонов, как правило, хорошо растворимые в воде, экскретируются главным образом в свободной форме и лишь незначительная их часть выделяется в составе парных соединений с кислотами. Наконец, метаболиты белково-пептидных гормонов выводятся, по-видимому, преимущественно в форме свободных аминокислот, их солей и небольших пептидов. Как и все выводимые из организма продукты, гормональные метаболиты экскретируются в первую очередь с мочой и желчью. Желчные компоненты затем

в составе каловых масс окончательно выводятся из организма через кишечник.

Соотношение мочевой и желчной экскреции гормональных метаболитов может быть неодинаковым. У человека значительно преобладает почечно-мочевой путь, обеспечивающий выведение 65–95% метаболитов. Однако некоторая часть экскретируемых с мочой гормональных продуктов попадет в нее вторично. Эта часть соединений сначала поступает с желчью в кишечник, а затем обратно всасывается из кишечника в кровь и только тогда попадает в почки (Дорфман, Унгар, 1965). С другой стороны, у некоторых грызунов (крысы, мыши) до 65% метаболитов гормонов, в частности стероидных, выводятся из организма с калом. При этом исходно с желчью экскретируется до 90% соединений. Однако и в этом случае часть метаболитов подвергается реабсорбции в кишечнике и удаляется из организма с мочой (Эрикссон, 1971).

Некоторая часть гормональных метаболитов выводится из организма с потом и слюной. В большинстве случаев эти пути экскреции имеют второстепенное значение. И лишь у жвачных животных, секретирующих большое количество слюны, экскреция гормональных соединений со слюной может играть заметную роль в их выведении.

Большинство гормонов и их метаболитов удаляется из организма почти полностью через 48–72 ч, причем 80–90% попавшего в кровь гормона выводится уже в первые сутки. Исключение составляют тиреоидные гормоны, аккумулируемые в организме в течение ряда суток главным образом в форме тироксина.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ НА КЛЕТКИ

Конечный биологический смысл биодинамики гормонов — программирование и регуляция обменных процессов, физиологических функций и морфологии реагирующих клеток. Сущность проблемы механизмов действия гормонов на клетки сводится к исследованию совокупности процессов взаимодействия гормонов с молекулярными и надмолекулярными клеточными структурами, приводящих в итоге к проявлению специфического гормонального эффекта. Одновременно эта проблема подводит к раскрытию природы чувствительности клеток к гормональным сигналам, природы гормонкомпетентности. Следует иметь в виду, что механизмы влияния различных гормонов, как и других информонов, на клеточные процессы многовариантны, хотя и имеют ряд принципиально общих звеньев.

Ниже мы остановимся на основных разделах проблемы, опираясь на новейшие данные, полученные с помощью современных методов биохимии, иммунологии, молекулярной биологии и генной инженерии.

ТКАНЕВОЙ И КЛЕТОЧНЫЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

Гормоны во многих случаях обладают выраженной тропностью физиологического действия. Так, действие гонадотропинов преимущественно направлено на клетки гонад, тиреотропного гормона — на тиреоциты, АКТГ — на клетки определенных зон коры надпочечников и адипоциты, эстрогенов — на клетки органов женской половой сферы, некоторые популяции клеток гипофиза и гипоталамуса. Органы, ткани, клетки, избирательно реагирующие на гормон, называют соответственно органами-, тканями-, клетками-мишенями, или гормонкомпетентными клетками. Остальные структуры обозначают как «немишени», или гормонрезистентные структуры. В частности, для гонадотропинов, тиреотропного гормона и АКТГ органы-«немишени» представлены скелетными мышцами, органами желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, большинством эндокринных желез, для эстрогенов клетки-«немишени» — эритроциты, клетки селезенки и т.д. Вместе с тем гормоны как факторы системного управления обладают чаще всего широким спек-

тром тканевого физиологического действия, включая клетки-мишени разного типа.

Характер, объем, направленность и длительность эффектов данного гормона разнообразны и зависят от фенотипа компетентных клеток. В связи с этим структуры-мишени по степени обусловленности их морфофункционального состояния гормоном можно дополнительно подразделить на гормонзависимые и гормончувствительные, а по количеству вызываемых гормоном реакций — на поли- и олигокомпетентные (Розен, 1977; Розен, Смирнов, 1981). Отличительная черта гормонзависимых структур — практически полная зависимость их дифференцировки и морфофункционального состояния от соответствующего гормона. Такие гормонзависимые структуры почти всегда поликомпетентны. Примерами гормонзависимых поликомпетентных органов могут служить: для гонадотропинов — гонады, для АКТГ — пучковая и сетчатая зоны коры надпочечников, для эстрогенов — органы женской половой сферы, для андрогенов — мужской. Гормончувствительные структуры отличаются от гормонзависимых тем, что все главные фенотипические признаки их клеток могут проявляться и без соответствующего гормона; гормон в этом случае лишь модулирует в разном диапазоне экспрессию определенных функциональных признаков. Такова, например, гормонкомпетентность гепатоцитов к глюкокортикоидам, инсулину, СТГ, эстрогенам и андрогенам. Гепатоциты к этим гормонам гормончувствительны и поликомпетентны, отвечая на действие указанных гормонов множеством реакций. Вместе с тем альдостерончувствительные железисто-эпителиальные структуры (почка, слюнные железы и др.) реагируют на минералокортикоиды весьма узким набором высокоизбирательных ответов, связанных с регуляцией работы Na^+/K^+ -насоса. В этом случае клетки-мишени можно рассматривать как гормончувствительные, олигокомпетентные. Всякая поликомпетентность структур выражается и в том, что гормон способен вызывать в них эффекты селективные и общетрофические. Для олигокомпетентных образований наиболее характерны лишь селективные эффекты.

Важно также, что внутри одного и того же органа и ткани могут быть клетки-мишени, зависящие от гормона в разной степени. Некоторые типы клеток компетентной ткани, видимо, вообще не реагируют непосредственно на данный гормон. Например, в эмбриональных элементах простаты, тотально зависящих от андрогенов, реагируют на прямое действие дигидротестостерона лишь мезенхимальные клетки. Миэпителиальные элементы зачатков зависимы от андрогенов

лишь косвенно, через паракринные факторы, непосредственно индуцируемые гормонами в мезенхимальных клетках.

Рассматривая вопросы гормонкомпетентности клеток, следует учитывать не только фактор места действия гормона, но и фактор времени — стадию онтогенеза, степень клеточной дифференцировки, фазу их митотического цикла. Временные параметры могут существенно сказываться на реактивности структур к гормональным воздействиям (Розен, Смирнов, 1981). Известно, что реактивность большинства клеток-мишеней к программирующему действию половых стероидов и трийодтиронина ограничена, как правило, эмбриональным и неонатальным этапами онтогенеза. Глюкокортикоиды регуляторно тормозят рост и вызывают лизис незрелых лимфоцитов, индуцируют синтез ряда ферментов печени только при переходе гепатоцитов из фазы G_1 в фазу S их митотического цикла.

Анализ тропности гормональных влияний рождает закономерный вопрос: каким образом гормон находит адрес своего действия, а клетка-мишень узнает гормональный сигнал? Если адресность нервного импульса закреплена структурно в форме нервного проводника и синапса, то гормон, выделяясь в кровь, имеет равную вероятность вступить во взаимодействие с любой структурой организма. Следовательно, специфическая чувствительность клетки к гормону целиком определяется ею самой. Вполне очевидно, в клетке-мишени должен существовать специальный аппарат узнавания и преобразования внешнего гормонального сигнала. Сказанное отнюдь не отрицает необходимости существования аналогичного аппарата для нейромедиаторов, а также гистогормонов. Однако в случае системной гуморальной регуляции специфические механизмы реактивности клетки к внешнему сигналу приобретают особое значение.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РЕЦЕПТОРНОГО ПРОЦЕССА И ИНИЦИАЦИИ ГОРМОНАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ

Рецепторы и модель структурно-функциональной организации их молекулы. Установлено, что физиологическое действие гормонов, как и любых информонов, на клетки-мишени осуществляется через обязательное посредство особых биоспецифических белков — клеточных рецепторов (циторецепторов). Взаимодействие гормонов с соответствующими рецепторными белками сводится к избирательному, нековалентному, обратимому связыванию гормональных молекул с рецепторами (см. гл. 6), в результате которого образуются специфические белок-лигандные комплексы, способные включать (инициировать) гормональные эффекты в клетке.

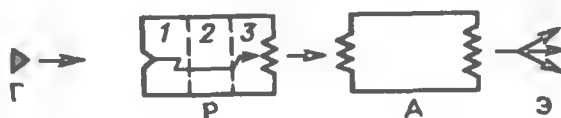
При этом каждая группа высоко избирательно взаимодействует со строго определенными белками-рецепторами (Дженсен и др., 1962, 1966; Родбелл, 1968, 1970).

Образование гормон-рецепторного комплекса — по времени первичный, относительно автономный, ключевой акт направленного взаимодействия гормона с компетентными клетками. Если рецептор отсутствует в клетках, то они резистентны к действию физиологических концентраций гормона. Рецепторы — необходимые периферические представители соответствующей эндокринной функции, обуславливающие исходную чувствительность клетки к гормону и включение его эффекта. Гормональное влияние представляет собой специфический двуетадный процесс, определяемый генератором гормонального сигнала (эндокринной железой) и его приемником (клеткой-мишенью), гормоном и его рецептором. Оба необходимых компонента взаимодействия работают, что называется, «в единой кодовой системе» (Шаба, 1987). На языке целого организма гормоны — внеклеточные сигналы, рецепторы — необходимые специфические посредники их действия на метаболизм клетки. На языке клетки рецепторы — регуляторные гормонзависимые клеточные белки, гормоны — их внеклеточные аллостерические эффекторы. Изучение рецептора в эндокринологии не менее важно, чем изучение гормона.

По современным понятиям, любой рецептор информонов представляет собой бифункциональный белок, осуществляющий следующие функции, реализуемые пространственно разобщенными, но динамически сопряженными локусами его молекулы: 1) дискриминированный прием гормонального сигнала (обусловлен дискретным гормонсвязывающим локусом — доменом); 2) преобразование принятого сигнала и инициацию специфического гормонального эффекта под влиянием связанного гормона (обусловлен специальным эффекторным локусом — доменом). Каждая из двух сопряженных функций, согласно представленной общей модели (рис. 46), необходима для проявления специфических гормональных эффектов в физиологических условиях (Большое и др., 1970; Родбелл, 1970). При этом свободная энергия связывания гормона первым локусом преобразуется (трансдуцируется) в энергию конформационного перехода второго локуса при участии сопрягающего домена.

Рис. 46. Модель рецепции гормонов клетками:

Г — гормон, Р — рецептор, А — акцептор, Э — эффекты Г-Р-А; 1 — гормонсвязывающий локус Р, 2 — сопрягающий локус Р, 3 — эффекторный локус Р



Гормонсвязывающая функция рецепторов. Эта функция обусловлена способностью соответствующего домена рецепторной молекулы образовывать специфические комплексы с гормоном-лигандом с высоким и избирательным сродством к данной группе гормонов и ограниченной к ним емкостью.

Высокое сродство рецепторов к лигандам определяется высокими величинами равновесной константы ассоциации (как правило, K_a порядка 10^6 – 10^{10} л/моль при 0–4°C), что обеспечивает высокие уровни свободной энергии связывания [(–30)–(–50) кДж/моль].

Напомним, что эти величины в свою очередь обусловлены высокими значениями кинетической константы ассоциации ($k_{+1} = 10^4$ – 10^6 моль^{–1}·с^{–1}) и низкими значениями константы скорости диссоциации ($k_{-1} = 10^{-7}$ – 10^{-3} с^{–1}). Данные физико-химические характеристики рецепторов определяют прочное связывание низких, физиологических концентраций гормона клеткой-мишенью и, следовательно, ее высокую чувствительность к гормону.

Высокая избирательность лигандного сродства обуславливает в свою очередь способность рецепторов связывать преимущественно определенную группу гормонов, их синтетических аналогов — агонистов, а также антигормонов — антагонистов конкурентного типа. Показано, что величина K_a (положительно) и особенно k_{-1} (отрицательно) чаще всего хорошо коррелирует с биологической активностью лигандов. Наибольшим сродством к рецептору обладают полные гормональные агонисты (оптимальные индукторы). Меньшим сродством характеризуются частичные агонисты (субоптимальные индукторы — гормоны, вызывающие в максимальной дозе субмаксимальные ответы). Еще меньшее сродство имеют антагонисты (антииндукторы, антигормоны) конкурентного типа. Очевидно, само по себе специфическое связывание гормона с распознающим локусом рецептора — процесс необходимый (но не достаточный) для активации эффекторного локуса белка и инициации гормонального эффекта. Для активации эффекторного локуса, по-видимому, необходимо достижение определенного порогового уровня свободной энергии гормон-рецепторного взаимодействия, что чаще всего соответствует $K_a \sim 10^6$ – 10^7 л/моль. Однако высокое сродство к рецептору должно сочетаться с определенными структурными особенностями молекул гормона-агониста, способствующими аллостерической активации эффекторного домена рецепторной молекулы (Большё и др., 1979; Розен, Смирнов, 1981). Избирательность сродства как физико-химическая характеристика гормонсвязывающего домена рецептора к гормонам обуславливает распознавание гормона клеткой, дискриминированный прием и преобразование гормонального сигнала.

Ограниченная емкость — следующая важная характеристика рецепторов — представляет собой не столько их физико-химическое сходство, сколько фенотипические особенности клетки, отражающие относительно легкую насыщаемость соответствующей группой гормонов рецепторного аппарата. На рецепторную молекулу приходится, как правило, одно связывающее место ($n = 1$). Концентрация же самих рецепторных молекул (N) в клетках-мишенях обычно равна 10^{-14} – 10^{-11} моль/мг белка содержащей их субклеточной фракции, или приблизительно 500–30 000 молекул на клетку. Концентрация рецепторных белков в различных клетках-мишенях в целом положительно коррелирует со степенью и объемом их чувствительности к гормону. Наибольшая концентрация обычно выявляется в гормон-зависимых, поликомпетентных клетках, в гормонрезистентных клетках рецепторы практически не выявляются. Следует отметить, что уровень циторекцепторов как физиологический параметр клетки регулируем (см. ниже). Ограниченная связывающая емкость рецепторных молекул, видимо, лимитирует взаимодействие рамками физиологических и умеренно фармакологических концентраций гормона. Вместе с тем при физиологических ситуациях только часть рецепторов (иногда единицы процента) оккупирована гормоном-лигандом. Поскольку процесс комплексования гормона с рецептором подчиняется закону действия масс, избыточная концентрация рецепторных молекул обеспечивает высокую скорость их взаимодействия с лигандами. Кроме того, она предотвращает развитие полной ареактивности клетки к гормону в результате временной инактивации части рецепторов в их рабочем цикле (см. ниже).

Эффекторная функция рецепторов. Эта функция определяет способность эффекторного локуса рецепторной молекулы под влиянием комплексования лиганда-агониста с гормонсвязывающим локусом претерпевать активирующую конформационную перестройку и включать специфический гормональный эффект. Сразу же следует отметить, что эффекторный домен обладает некоторой регуляторной активностью и сам по себе. Однако гормон в физиологических ситуациях повышает эту активность во много раз (Шутц и др., 1989). В большинстве случаев активация эффекторного домена сводится к резкому увеличению его специфического связывающего сродства к триггерным регуляторным структурам, обуславливающим интенсивность метаболических процессов в клетке. Клеточные структуры, избирательно взаимодействующие с гормон-рецепторными комплексами с K_d порядка 10^8 – 10^{11} л/моль и изменяющие под влиянием последних свою регуляторную активность, называют а к ц е п т о р а м и (А), или гормончувствительными элементами

(ГЧЭ) клетки. Такие А-структуры в известных случаях представлены в клетке специфическими локусами ядерной ДНК и специальными белками плазматических мембран. В результате образования тройного комплекса гормон (Г) — рецептор (Р) — акцептор (А) либо избирательно модулируется транскрипционная активность генома, либо специфически изменяется активность ряда важнейших ферментов и ионных каналов плазматических мембран. Эти иницирующие процессы в свою очередь запускают каскадные цепи метаболических реакций, приводящих в конечном итоге к полной реализации гормонального эффекта в клетке.

Выше мы рассмотрели общий случай рецепции, когда молекулы Р и А различны (бимолекулярный блок рецепции), и для инициации гормонального эффекта необходимо образование тройного надмолекулярного комплекса Г—Р—А. Вместе с тем в некоторых случаях (рецепторы инсулина, факторов роста, а также ацетилхолина) акцепторные элементы включены в состав самой рецепторной молекулы как бы вместо эффекторного домена. В этом варианте Р и А совмещены в одной молекулярной структуре, формируя мономолекулярный блок рецепции (Холленберг, 1987; Перцова, 1988).

Важным свойством эффекторного домена рецепторов является его способность к обеспечению гомодимеризации или гомоолигомеризации Р-молекул. Считается, что образование ди- или олигомеров рецепторов в комплексе с гормоном — необходимое условие достаточно эффективного Р—А-взаимодействия или включения А-локусов самих рецепторов (Кан и др., 1981; О'Мэлли и др., 1988; Шамбон и др., 1988).

Таким образом, гормон, связываясь с распознающим доменом рецептора, с одной стороны, значительно повышает сродство эффекторного домена к А (или активирует А внутри Р), с другой — повышает сродство этих доменов однотипных рецепторах друг к другу, способствуя их олигомеризации и тем самым кооперативно повышая интенсивность связывания Г—Р с А (на 1–2 порядка и более) и его эффективность.

Система рецепции гормонов и ее общие стадии. На основании вышеизложенного можно заключить, что в большинстве известных случаев в основе механизмов инициации гормонального эффекта в клетке закономерно лежит однотипная функционально сопряженная триада молекул: 1) гормон — внеклеточный сигнальный регулятор; 2) рецептор — клеточный приемник и преобразователь гормонального сигнала; 3) акцепторы — регуляторные структуры клетки, непосредственно взаимодействующие с гормон-рецепторными комплексами и включающие цепи гормониндуцируемых процессов

(см. рис. 46). Центральное место в этой трехкомпонентной системе рецепции занимает бифункциональный рецептор, закономерно осуществляющий сопряжение гормона с узловыми механизмами контроля клеточных метаболических процессов.

Вне зависимости от типа и локализации рецепторов процесс гормональной рецепции последовательно протекает по принципиально общей стадийной схеме, которую можно представить следующим образом.

1. $G + R \rightleftharpoons G-R$ — исходная специфическая активация рецептора гормоном.
2. $G-R + G-R \rightleftharpoons (G-R)_2$; $(G-R)_2 + nG-R \rightleftharpoons (G-R)_n$ — ди- и олигомеризация гормон-рецепторных комплексов, приводящая к резкой кооперативной активации $G-R$.
3. $(G-R)_n + A \rightleftharpoons (G-R)_n \cdot A$ или $(G-R)_n + nA \rightleftharpoons (G-R)_n A_n$ — избирательное взаимодействие гомоди- или олигомеров гормон-рецепторных комплексов с акцепторными местами клетки.

Если А-структуры входят в состав R, то системы рецепции двухкомпонентны, и процесс ограничивается первыми двумя стадиями.

В одних случаях инициация гормонального эффекта в общем сводится к образованию $(G-R)_n A_n$. В других вариантах рецепторного процесса образование сложного тройного комплекса — лишь начальная стадия инициации эффекта гормонов, усложняемая и каскадно усиливаемая механизмами образования вторичных посредников и взаимодействия этих посредников с их «рецепторно-акцепторными» структурами (см. ниже).

Отметим также, что рабочий цикл собственно рецепции завершается некими терминирующими механизмами, обуславливающими тем или иным способом распад тройного комплекса $G-R-A$ (см. ниже).

В связи со сказанным очевидно, что анализ проблемы гормональной циторекцепции следует проводить по крайней мере на двух уровнях ее организации, рассматривая и рецепторы и акцепторы.

Типы рецепции гормонов. По субклеточной локализации рецепторных белков, способам передачи гормонального сигнала, характеру А-участков и особенностям гормональных эффектов циторекцепция гормонов может быть разделена на два основных типа: 1) внутриклеточный (ядерный), по которому рецептируются стероидные, тиреоидные гормоны и ретиноевая кислота; 2) поверхностный (мембранный), по которому рецептируются белково-пептидные гормоны, катехоламины и все известные негор-

мональные информеры (рис. 47). Можно говорить о двух эволюционно сложившихся типах циторцепции информеров. При этом как структура многих гормонов и их аналогов сложилась уже на ранних этапах эволюции, так и гормональные рецепторы или их аналоги разного типа начали формироваться уже в прокариотических и примитивных эукариотических клетках. Так, и в бактериальных клетках, и в клетках простейших, и в дрожжевых клетках обнаружены рецепторы гормонов позвоночных, в частности рецепторы глюкокортикоидов, эстрогенов, инсулина, опиоидов и т.д. (Ле Руа и др., 1987). Значение гормональных рецепторов для примитивных клеток пока неясно.

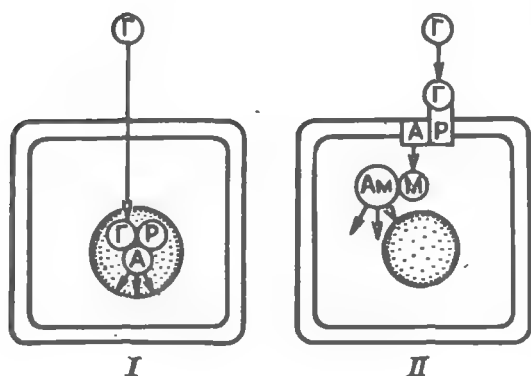


Рис. 47. Типы рецепции гормонов клетками. I — внутриклеточный, II — мембранный:

Г — гормон, Р — рецептор, А — акцептор, М — внутриклеточный медиатор, АМ — «акцептор» медиатора

Внутриклеточный тип рецепции. Этот тип рецепции характеризуется преимущественно ядерной локализацией рецепторов. Гормоны в данном варианте относительно свободно проникают внутрь клетки и затем в ядро, где они избирательно связываются с рецепторными белками хроматина, а образовавшиеся комплексы прочно закрепляются в его составе (см. рис. 47). В связи с этим рецептируемые гормоны не нуждаются на начальных этапах в подключении внутриклеточных посредников (медиаторов). Наиболее важные гормончувствительные элементы лиганд-рецепторных комплексов расположены в ядерной ДНК, а наиболее значимые и типичные ответы на гормон сопряжены с изменением уровня транскрипции, синтеза белков *de novo* и сочетают в себе сугубо избирательные процессы с общетрофическими. Такие эффекты обычно длительны и отставлены во времени (часы, сутки).

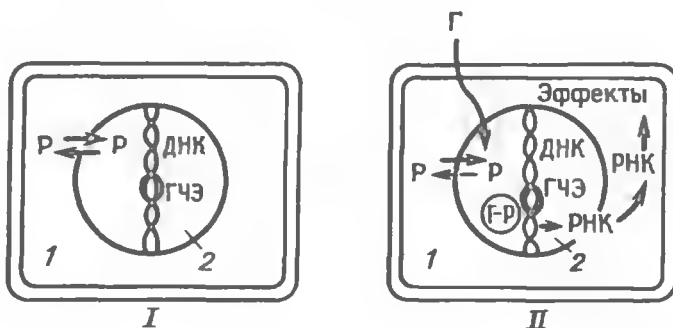
Следует указать, что до начала 80-х гг. была общепринятой концепция об исходной локализации свободных рецепторов стероидов преимущественно в цитозоле (растворимой части цитоплазмы). Считалось, что в цитозоле образуются гормон-рецепторные комплексы, которые затем, активируясь, транслоцируются в ядро, прочно связываясь с хроматином («двухэтапная модель» Дженсена, 1968, 1972). Впоследствии с помощью усовершенствованных методов иммуноцитохимии, электронной цитоавторадиографии и энуклеации кле-

ток было уточнено, что неоккупированные гормонами рецепторы исходно локализованы преимущественно в клеточном ядре. Связь неоккупированных рецепторов с ядерным хроматином является относительно рыхлой, вследствие чего некоторая их часть (чаще всего незначительная) может в цельной клетке оказываться в цитозоле. При гомогенизации клеток, используемой для анализа рецепторов биохимическими методами, с добавлением буферных растворов объем растворимой фракции гомогената искусственно увеличивается. Поэтому согласно закону равновесного распределения большая часть неоккупированных рецепторов переходит из ядерной в растворимую фракцию, создавая иллюзию цитозольной локализации рецепторных белков. По современным представлениям, как отмечалось, не связанный со стероидом рецептор слабо связан с ядерным хроматином и находится в клетке в динамическом равновесии между ядром и цитозолем с сильным сдвигом равновесия в сторону ядра; активация рецептора гормоном резко повышает его сродство к ядерному хроматину, закрепляя и аккумулируя стероид-рецепторные комплексы в ядре (Горски, 1986, 1990). Таким образом, новые данные о внутриклеточной рецепции ни в коей мере не отрицают, а лишь уточняют закономерности процесса (рис. 48). Поэтому многочисленные факты, полученные по так называемым «цитозольным» рецепторам, адекватно характеризуют не оккупированные гормоном нативные циторекцепторы, широко и правомочно используются в современных исследованиях.

Мембранный тип рецепции. Этот тип рецепции включает в себя исходное взаимодействие мембранных рецепторных белков с гормонами и другими информонами, не проникающими на первых этапах внутрь клетки и действующими на нее с поверхности. Соответственно рецептируемые гормоны уже с самого начала требуют подключения специфических внутриклеточных медиаторов, которые опосредуют гормональные эффекты (см. рис. 47). Наиболее важные акцепторные места для гормон-рецепторных комплексов этого типа, обуславливающие накопление в клетке исходных внутриклеточных посредников, локализованы в плазматической мембране. Эти акцепторы — информонзависимые ферментные систе-

Рис. 48. Модель ядерной рецепции гормонов клеткой.

I — распределение рецепторов (*P*) в клетке без гормона (*Г*); *II* — аккумуляция *Г—P* в ядре в присутствии *Г* и инициация транскрипционного эффекта *Г—P* при взаимодействии с гормончувствительными элементами (*ГЧЭ*) ДНК: *1* — цитоплазма, *2* — ядро



мы и ионные каналы. В случае ряда ферментных систем собственно акцепторным местом являются регуляторные мембранные G (или N)-белки, функционально сопряженные с этими ферментами. В случае рецепторов инсулина, ряда факторов роста включаемая гормоном акцепторная система (тирозинкиназа) внедрена в состав самой рецепторной молекулы (рис. 49). Известные внутриклеточные медиаторы — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), диацилглицерин (ДАГ), трифосфоинозитол (Ф₃И), фосфорилированные белки, Ca²⁺ и Na⁺. Зависимые от ферментов посредники очень быстро образуются в мембране, а исходные катионные медиаторы почти мгновенно входят

внутри клетки через мембранные ионные каналы из внеклеточного пространства (Холленберг, 1982, 1987; Берридж, 1984, 1986).

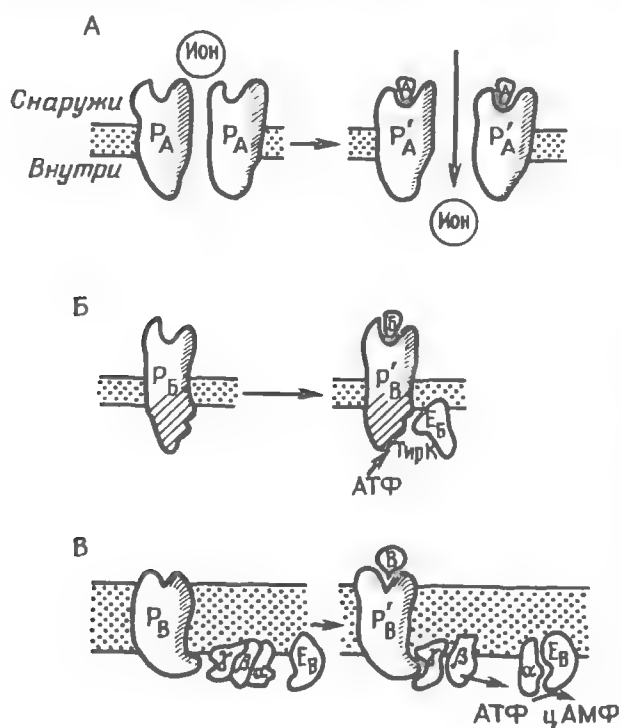


Рис. 49. Основные варианты мембранной рецепции гормонов и трансмембранного проведения гормональных сигналов (А, Б, В):

P_A — рецепторы, представленные ионными каналами; P_B — рецепторы, обладающие тирозинкиназной активностью (ТирК) с последующим фосфорилированием мембранных ферментов (E_B); P_B — рецепторы, действующие через G-белки (α, β, γ) на мембранные ферменты (E_B) типа аденилатциклазы; М — мембрана; P' — активированный рецептор

Характерной (хотя и не единственной) чертой гормонов, действующих с поверхности клетки, являются быстрые, немедленные эффекты (с, мин). Такие эффекты обусловлены активацией уже синтезированных белков.

Следует иметь в виду, что приведенная классификация рецепторов, как, впрочем, и всякая классификация, в известной степени условна. Не исключено, что отдельные быстрые эффекты стероидных и тиреоидных гормонов осуществляются через мембранные рецепторы. С другой стороны, высказываются предположения о действии некоторых белково-пептидных гормонов (инсулина, СТГ) через некие внутриклеточные рецепторы. Кроме того, эти гормоны и их внутриклеточные медиаторы способны, особенно при длительном действии, оказывать отсроченные эффекты, обусловленные их влия-

янием на биосинтетические процессы в клетке. Вместе с тем приведенная классификация рецепции с отмеченными оговорками вполне правомерна и общепринята.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЯДЕРНОГО ТИПА РЕЦЕПЦИИ ГОРМОНОВ. РЕЦЕПЦИЯ СТЕРОИДНЫХ, ТИРЕОИДНЫХ И РЕТИНОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Система данного типа циторецепции представлена (см. рис. 48): 1) микромолекулярными гормонами — всеми представителями стероидных гормонов (S), тиреоидными гормонами (Т), ретиноевой кислотой и ее производными (A_1), непосредственно регулирующими генную экспрессию и влияющими на рост, дифференцировку и устойчивую адаптацию клеток; 2) специфическими ядерными рецепторами этих гормонов (рецепторы S/T/ A_1) — гормонсвязывающими, адаптивными факторами транскрипции; этим Р отличаются от ряда известных конститутивных факторов транскрипции эукариотических клеток, действующих постоянно и вне связи с гормоном (например, COUP в яйцекладах птиц, TF-III печени лягушек, GHF I соматотрофов гипофиза млекопитающих); 3) ГЧЭ — особые энхансероподобные регуляторные участки ядерной ДНК, обычно примыкающие к гормонзависимым структурным генам (например, эстрогензависимые гены ов- и кональбуминов яйцекладов яйцекладущих, вителлогенинов печени яйцекладущих; глюкокортикоидзависимый ген тирозинаминотрансферазы печени млекопитающих) с их 5'-конца, т.е. перед местом инициации транскрипции. Специфическое взаимодействие ГЧЭ с гормонрецепторными комплексами — центральное звено, направленно включающее специфический гормональный эффект на уровне генома (Ивенс, 1988; Томпсон и др., 1989; Розен, 1990, 1991).

Суперсемейство рецепторов S/T/ A_1 . Данные рецепторы всех видов животных — представители единого суперсемейства (супергенного семейства) рецепторных белков. Члены этого суперсемейства, обладая высокой степенью специфичности, объединены общностью локализации в ядре; единством плана структурно-функциональной (доменной) организации их молекул; высокой степенью подобия (гомологии) первичной структуры их главных функциональных фрагментов (доменов); общими чертами пространственной структуры этих фрагментов; преимущественным действием на уровне транскрипции. Интересно, что высокую степень молекулярного сходства с рецепторами данного суперсемейства имеют некоторые белко-

вые продукты вирусных онкогенов, таких, как продукт лейкемического вируса эритробластов птиц (v-erbA) или полипептид вируса остеогенной саркомы (v-fos). Еще большим подобием обладают клеточные протоонкогенные гомологи отмеченных вирусных белков c-erbA, c-fos, а также c-myc, лиганды морфогенов дрозофилы — постоянно продуцируемые белки животных клеток. Более того, белок c-erbA оказался полностью идентичным рецептору трийодтиронина. Из сказанного следует, с одной стороны, что ядерные рецепторы гормонов — только часть большого супергенного семейства морфогенных регуляторных белков, с другой — что это суперсемейство имеет древнейшее эволюционное происхождение (Кюмар и др., 1987).

Общие физико-химические характеристики рецепторов. Все рецепторы суперсемейства — глюкокортикоидов (ГР), минералокортикоидов (МР), прогестинов (ПР), андрогенов (АР), эстрогенов (ЕР), диоксивитамина D₃ (ДР), экдизонов (ЭР), трийодтиронина (ТР), ретиноидов (А₁Р) — представляют собой простые мономерные белки, фосфорилируемые по остаткам Сер и Тре. Они имеют в своем составе 427–984 аминокислотных остатка, М.м. примерно 45–110 кД и коэффициент седиментации — 4–5 S. Каждый рецептор, как правило, однотипен и кодируется одним геном, состоящим из 7–9 экзонов. Иначе говоря, в подавляющем большинстве случаев каждый рецептор суперсемейства (ГР, МР, ЕР и т.д.) представлен одним белком (унирецепторный принцип). Исключение составляют лишь два рецептора — ТР разных видов животных и ПР птиц: в этих случаях рецепторы представлены двумя разными белками. В случае ТР белки, видимо, кодируются разными, но родственными генами, один из которых экспрессируется в гепатоцитах и соматотрофах, другой — в тиреотрофах, нейронах гипоталамуса и кардиомиоцитах. В случае же ПР птиц оба рецептора кодируются единым геном. Однако синтез разного типа ПР (А и В) — результат альтернативной инициации трансляции единой мРНК (О’Мэли и др., 1987, 1989). Неоднотипные рецепторы обуславливают разные гормональные эффекты.

Рецепторы суперсемейства — кислые (рН 6,0–6,5), гидрофильные белки, легко переходящие вне связи с лигандом из ядер в водные буферные растворы при ионной силе, соответствующей 0,3 моль/л KCl и более.

Общий план функционально-структурной (доменной) организации рецепторов. Линейное строение рецепторных молекул вне зависимости от их размеров стандартно включает в себя по меньшей мере 4 дискретных структурно-функциональных фрагмента (доме-

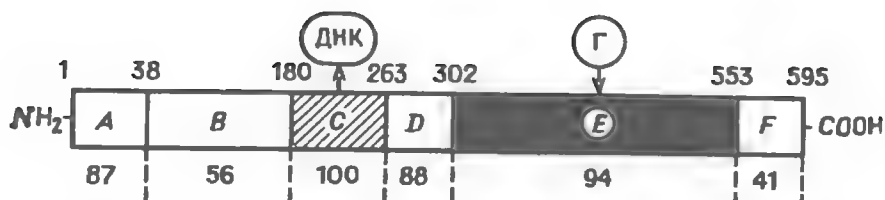


Рис. 50. Структурно-функциональная организация молекул суперсемейства ядерных рецепторов (Р) на примере эстрогенного рецептора (ЭР):

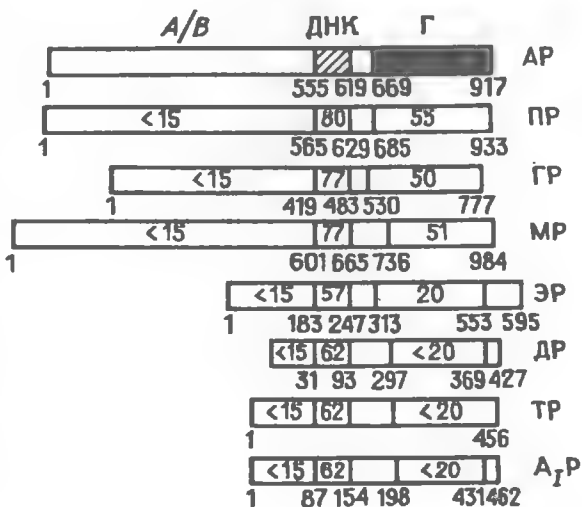
А—F — домены Р (С — ДНК-связывающий, Е — гормонсвязывающий); цифрами сверху обозначены номера аминокислотных остатков, снизу — процент гомологии ЭР матки человека (100%) и ЭР яйцеводов кур

на) — А/В, С, D, Е (рис. 50). В некоторых случаях выявляется 5-й фрагмент — домен F. Наиболее функционально значимыми и абсолютно необходимыми являются домены Е и С (Кюмар и др., 1987).

Домен Е. Этот домен — гормонсвязывающий фрагмент, закономерно локализованный на С-конце рецепторной молекулы или в его близи и состоящий приблизительно из 250 остатков аминокислот. Важнейшее функциональное свойство этого домена — специфическое связывание соответствующего гормона-лиганда. Его универсальное структурное свойство — наличие специального гидрофобного «кармана», формирующего место (сайт) специфического связывания рецептора с гормоном с помощью водородных и гидрофобных связей. Значительные различия в структуре и свойствах связывающего места каждого типа рецептора обуславливают узнавание определенной группы гормонов. Однако домен Е характеризуется в целом высокой степенью консервативности первичной структуры: как межвидовой (до 95% гомологий аминокислотных последовательностей) для однотипных рецепторов (например, ЕР птиц, крыс, человека), так и между разными представителями суперсемейства (например, до 85% гомологий между ГР и МР) — рис. 50, 51. По-видимому, роль фраг-

Рис. 51. Общий план структуры представителей суперсемейства ядерных рецепторов (Р) человека и степень гомологии их главных доменов:

АР — андрогенный, ПР — прогестинный, ГР — глюкокортикоидный, МР — минералокортикоидный, ЭР — эстрогенный. ДР — рецептор производных витамина Д₃, ТР — рецептор тиреоидных гормонов, А₁Р — ретиноидный: цифрами внутри прямоугольников обозначена степень гомологии доменов разных рецепторов с АР (100%), снизу указаны номера аминокислотных остатков; остальные обозначения см. на рис. 50

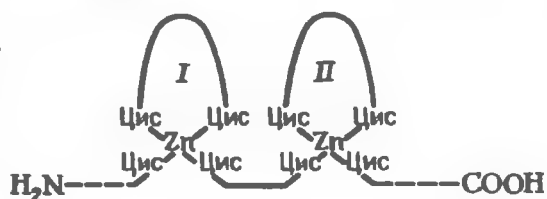


мента F, если он имеется, сводится к облегчению связывания гормона с доменом E. Конечный итог связывания гормона-индуктора с доменом E — активация другого главного фрагмента рецептора — домена C. Эта активация опосредуется коротким «шарнирным» (сопрягающим) фрагментом D, с помощью которого происходит активирующий аллостерический переход домена C.

Домен C. Он представляет собой ДНК-связывающий, эффекторный фрагмент, локализованный почти во всех случаях приблизительно в середине рецепторной молекулы и состоящий примерно из 60–65 аминокислотных остатков. Важнейшее функциональное свойство домена соответственно — способность прямо взаимодействовать с ДНК, точнее, с ГЧЭ, обуславливая векторность влияния рецепторов на геном. Важнейшая, универсальная структурная характеристика домена C всех рецепторов — металлозависимая петлевая («пальцевая») организация (мотив). Как показано на рис. 52, 8 кон-

Рис. 52. Металлозависимая двухпетлевая структура ДНК-связывающего домена ядерных рецепторов:

I, II — 1-я и 2-я петли



сервативно расположенных остатков Цис в домене и 2 атома Zn с помощью координационных связей стандартно формируют 2 «пальца»: каждый «палец» — атом Zn, связанный 4 координационными связями с 4 остатками Цис аминокислотной цепи. Следует подчеркнуть, что «пальцевой» мотив характерен и для многих конститутивных нерецепторных факторов транскрипции эукариотических клеток (фактора транскрипции TF-IIIА гена 5S РНК шпорцевой лягушки, включающего 9 петель, белков — регуляторов развития дрозофилы, содержащих по 4 петли (Пташне, 1987; Спирин и др., 1990). «Пальцевой» мотив играет принципиально важную роль во взаимодействии рецепторов и их гомологов с ДНК (см. ниже). Весь домен C обладает еще более высокой консервативностью линейной структуры, чем домен E. Так, ее межвидовая гомология для однотипных рецепторов может достигать 100%, подобие структуры разных представителей суперсемейства — 91% (см. рис. 50, 51). Очевидно, высокая степень гомологии именно этого фрагмента и определяет единство S/T/A₁-рецепторов, с одной стороны, и многих нерецепторных регуляторов транскрипции — с другой.

Оказалось, что наиболее консервативна по первичной структуре в разных рецепторах суперсемейства структура первого, N-концевого «пальца» — субдомена CI. Именно этот субдомен, богатый гид-

рофобными аминокислотными остатками, определяет специфическое взаимодействие рецептора с соответствующим ГЧЭ по большой бороздке ДНК. Второй «палец» — субдомен СII, богатый основными аминокислотными остатками (Арг и Лиз), обеспечивает электростатическое, закрепляющее взаимодействие рецептора с отрицательно заряженным сахаро-фосфатным остовом ДНК. В элегантных генно-инженерных экспериментах с химерными конструктами рецепторов установлено, что субдомен CI, но не СII целиком определяет саму возможность специфического гормонального эффекта рецептора. Так, природный рецептор ЕР-CI/ГР-CII обуславливает соответственно эстрогенный эффект, а рецептор ГР-CI/ГР-CII — глюкокортикоидный. Вместе с тем гибридный конструкт ЕР-CI/ЕР-CII индуцирует эстрогенное действие, гибрид же ГР-CI/ЕР-CII — глюкокортикоидное. Отсутствие субдоменов CI в конструктах устраняет любые гормональные эффекты, делеция же субдомена СII лишь их ослабляет (Гронмейер и др., 1988).

Второй важнейшей функцией домена С (первая — прямое взаимодействие с ДНК) является образование гомодимеров рецепторов. Гомодимеризация резко усиливает прочность связывания гормон-рецепторных комплексов с ДНК и их транскрипционный эффект.

Какой из главных доменов рецептора (С или Е) определяет специфичность гормонального эффекта? На этот вопрос в значительной мере дали ответ также эксперименты с генно-инженерными химерными конструктами (Кюмар и др., 1987). Так, естественные гормонсвязанные ГР и ЕР избирательно индуцируют соответственно глюкокортикоидный и эстрогенный эффекты. Вместе с тем гибрид ЕР-С/ГР-Е (ДНК-связывающий домен взят от ЕР, а гормонсвязывающий — от ГР) в комплексе с глюкокортикоидами вызывает эстрогенный эффект. Гибрид же ГР-С/ЕР-Е в комплексе с эстрогенами индуцирует глюкокортикоидный эффект. Инверсия гормональных ответов в химерных конструктах свидетельствует о том, что на рецепторном уровне специфика действия гормона полностью определяется структурой ДНК-связывающего домена. Роль же комплекса гормона-индуктора с доменом Е сводится лишь к неспецифической активации фрагмента С.

Следует иметь в виду, что отмеченное правило справедливо лишь в том случае, если структура доменов С (субдоменов CI) в рецепторах разного типа существенно отличается, а связывающие и соответствующие ГЧЭ в ДНК неидентичны. Если же домены С высокоомологичны и соответствующие ГЧЭ идентичны, то гормоны в принципе могут взаимно заменять друг друга, оказывая дублирующие эффекты. Специфичность же эффекта гормонов в таких случаях

формируется на других уровнях: соотношении концентрации рецепторов разных гормонов в клетке, избирательном взаимодействии рецепторов с нерецепторными факторами транскрипции, наконец, регуляторными эффектами домена А/В на геном.

Домен А/В. Этот довольно длинный фрагмент рецепторов, всегда расположенный на N-конце их полипептидной цепи, весьма вариабелен по первичной структуре и представляет собой соответственно доминирующий иммуноген рецепторных молекул. По-видимому, наиболее вариабельный по структуре субдомен А, расположенный на самом N-конце, играет определенную роль в неспецифическом связывании гормон-рецепторных комплексов с ДНК. Роль же субдомена В или всего домена А/В может сводиться иногда, например в случае ГР, к резкому усилению специфического эффекта глюкокортикоидов. Можно полагать, что эффект этого фрагмента по своему механизму существенно отличается от эффекта фрагмента С. В последнем случае фрагмент С непосредственно взаимодействует с геном вблизи структурного гена, прямо регулируя его транскрипцию — *цис*-генная регуляция. В случае же домена А/В взаимодействие с ДНК может каким-то образом осуществляться за счет изменения активности локусов ДНК, отдаленных от гормонзависимого структурного гена, косвенно влияя на транскрипционный процесс — *транс*-генная регуляция (Ивенс, 1988). Кроме того, если домен С обязателен для самого функционирования рецептора, то фрагмент А/В играет иногда значительную, но лишь вспомогательную регуляторную роль.

Классификация рецепторов суперсемейства. Несмотря на принципиальную структурно-функциональную общность членов рассматриваемого единого суперсемейства рецепторов, в его составе выделяют два семейства. Представители каждого из них характеризуются наибольшим сходством структуры и свойств всех его доменов, а также соответствующих ГЧЭ в ДНК и в ряде случаев близостью или даже идентичностью эффектов гормон-рецепторных комплексов (особенно в модельных системах). К первому семейству рецепторов относятся ГР, МР, ПР и АР, ко второму — ЕР, ТР, ДР, А₁Р и ЭР (Беато и др., 1988; Шутц и др., 1989). Так, в высоких концентрациях глюкокортикоиды могут воспроизводить эффекты минералокортикоидов на Na/K обмен через ГР и МР, прогестины — эффекты глюкокортикоидов на тирозинаминотрансферазу через ГР и ПР, эстрогены — эффекты Т₃ на синтез некоторых печеночных ферментов через ЕР и ТР. Гормон-рецепторные комплексы разных семейств перекрестных реакций не дают.

8-9S-формы рецепторов стероидных гормонов. Давно известно, что все рецепторы стероидов, но не T_3 или ретиноидов способны закономерно образовывать в среде с низкой ионной силой, особенно без гормона, крупномолекулярные 8-9S-формы (Горски и др., 1968).



Установлено, что 8-9 S-форма Р — гетеротример, состоящий из 1 молекулы охарактеризованного выше рецептора и 2 однотипных молекул белка теплового шока с М.м. 90 кД (hsp 90). Считается, что димер hsp 90 (М.м. 180 кД) образует в клетке комплекс с гормонсвязывающим доменом рецептора (рис. 53). Образование комплекса инактивирует эффекторные свойства рецептора, но не препятствует связыванию стерои-

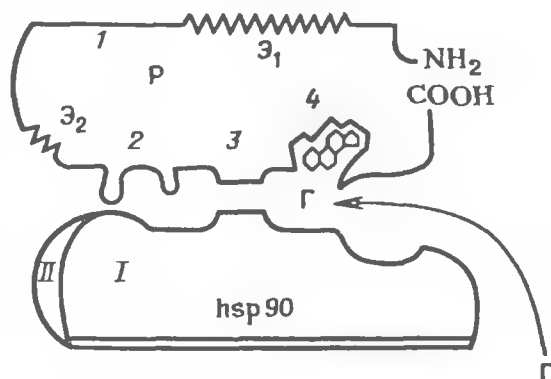


Рис. 53. Третичная структура 8-9S-формы рецепторов стероидных гормонов:

Г — гормон, Р — рецептор (4-5S-форма), hsp90 — белок теплового шока (I, II — мономер); 1-4 — домены А/В-Е соответственно; Э₁, Э₂ — эпитопы домена А/В

да доменом Е. Связывание Г при физиологической ионной силе вызывает диссоциацию Р из гетеротримера, что обуславливает активацию рецепторной молекулы. Предполагают, что функциональное значение комплексования Р с hsp 90 дополнительно инактивирует Р без гормона. Не исключено, что hsp 90, связываясь с микротрубочками, облегчает транспорт Р, вновь синтезируемых в полисомах, из цитоплазмы в ядро (Пратт, 1988).

Гормончувствительные элементы ДНК. Важнейшим компонентом ядерного типа циторепции являются, как уже говорилось, ГЧЭ — олигонуклеотидные регуляторные последовательности в каждой цепи двойной спирали ДНК, локализованные в зоне генов-мишеней. Обычно, но не всегда, они расположены выше 5'-конца промоторной области структурного гена на расстоянии десятков — сотен нуклеотидных остатков (пар оснований) от стартового участка инициации транскрипции. В отдельных случаях ГЧЭ могут располагаться внутри самого структурного гена (например, генов СТГ, проопиомеланокортина, самих ГР) или локализоваться на расстоянии 2500 пар оснований выше его 5'-конца (например, для ГЧЭ генов тирозинаминотрансферазы печени). Во всех случаях ГЧЭ в ядре находятся в составе эухроматина, в свою очередь связанного с ядерным матриксом.

ГЧЭ способны достаточно избирательно, с высоким сродством (K_a порядка 10^8 – 10^{11} л/моль) связывать гормон-рецепторные комплексы. Как и все энхансоры, последовательности ГЧЭ могут взаимодействовать с рецепторами в любой ориентации — как с 5'-, так и с 3'-конца.

Универсальные минимальные структуры в составе ГЧЭ. Оказалось, что в составе ГЧЭ всех рецепторов суперсемейства имеется универсальная минимальная структура (консенсус последовательностей), необходимая для узнавания гормон-рецепторных комплексов (Беато, 1988). Эта минимальная структура консервативна и состоит всего из 13–16 пар оснований (для всех S почти всегда из 15 пар). Минимальные структуры ГЧЭ представляют собой палиндромы (обратные, или инвертированные, повторы). Напомним, что палиндромы — нуклеотидные последовательности, состоящие из двух половинок (сетов), в каждой из которых симметрично, но в обратном (перевернутом) направлении от 5'- к 3'-концу расположены основания, комплементарные (в плане уотсон-криковских взаимодействий) друг дру-

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
гу. Например, А А Т Т Г Н Ц А А Т Т, где Н, любое вставочное основание, разделяющее палиндром на два сета. В случае ГЧЭ их наиболее типичные 15-членные палиндромы состоят из двух консервативных пента-гексануклеотидных половинок и 3–6-вариабельных вставок Н. При этом ГЧЭ для ЕР — полные палиндромы (все основания сетов в противоположной ориентации комплементарны), в случае ГЧЭ для других Р неполные (незавершенные). Ниже представлена структура некоторых известных минимальных компонентов ГЧЭ для ряда рецепторов суперсемейства:

Для ГР, МР, ПР, АР	1 2 3 4 5 6 —Т Г Т А Ц А	<u>NNN</u>	10 11 12 13 14 15 Т Г Т Т Ц Т;
ЕР	—А Г Г Т Ц А	<u>NNN</u>	Т Г А Ц Ц Т;
ЭР	—А Г Г Г Т Т	<u>NNN</u>	Т Г Ц А Ц Т;
ГР и А ₁ Р	1 2 3 4 5 —Г А Т Ц А	<u>NNNNN</u>	10 11 12 13 14 Т Г А Ц Ц.

Точечные мутации в 1–2-й позиции компонентов либо их инактивируют, либо вызывают инверсию активности. Нельзя не отметить, что аналогичную палиндромную структуру имеют многие регуляторные участки генома, связывающие не только гормон-рецепторные комплексы, но и другие нерецепторные белки суперсемейства. Подобную же структуру имеет и промоторный уча-

сток *lac*-оперона *E.coli*, специфически связывающий комплекс известного катаболитного активирующего белка (САТ) с цАМФ:

1 2 3 4 5 10 11 12 13 14
Г Т Г А Г ТАГ Ц Г Ц А Ц.

Предполагают, что два сета минимальной структуры ГЧЭ обуславливают связывание гормон-рецепторного комплекса в его димерной форме, причем каждый сет связывает мономер: этим обеспечивается кооперативность транскрипционного эффекта (Беато, 1988; Шмид и др., 1989).

Множественность универсальных минимальных структур в однотипных ГЧЭ. Эти структуры содержатся в однотипных ГЧЭ в количестве 2–6. Дупликация минимальных палиндромных элементов обуславливает резкое повышение K_a рецептора к ГЧЭ и сильный кооперативный эффект гормона (О'Мэлли и др., 1988). Можно полагать, что в основе механизмов этих процессов лежит тетрамеризация гормон-рецепторных комплексов на дублированных палиндромах (рис. 54). Дальнейшее увеличение количества минимальных консенсусных структур даст, как правило, дальнейший, но не столь сильный, как их удвоение, прирост эффек-

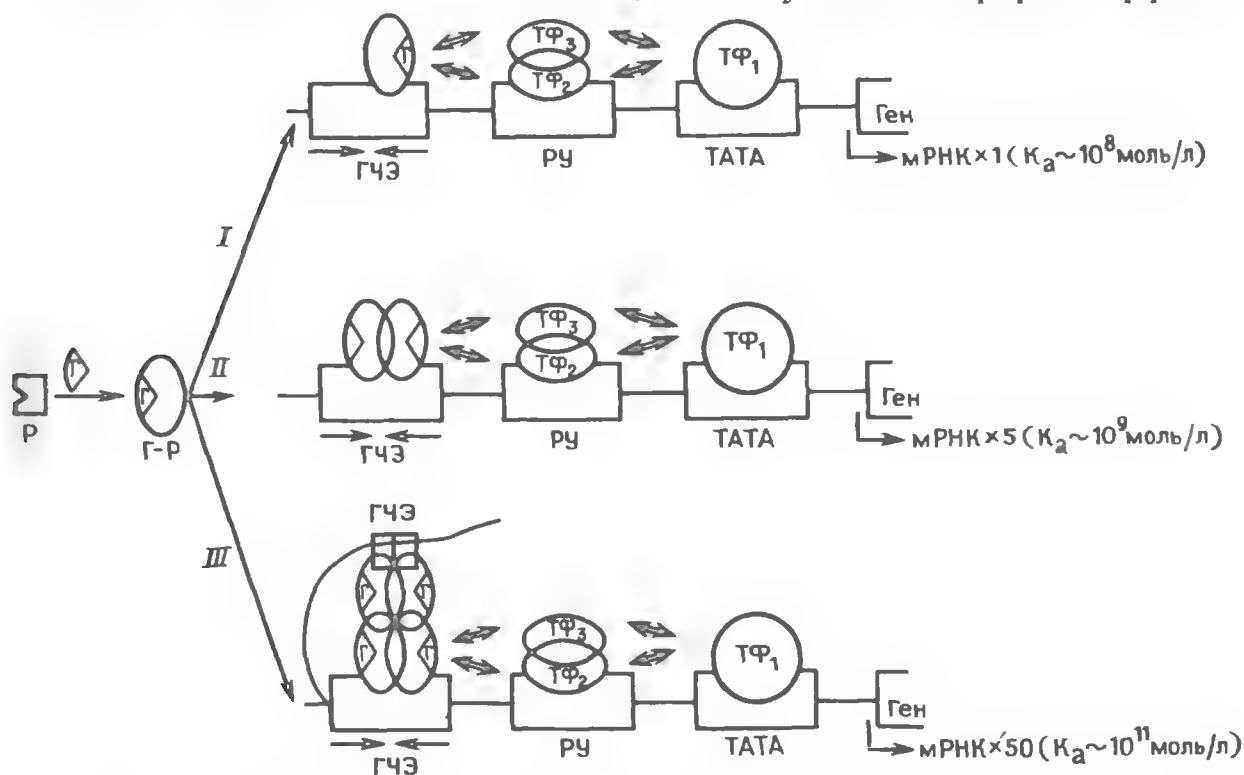


Рис. 54. Кооперативные эффекты олигомеризации гормон-рецепторных комплексов (Г-Р) в яйцеводах кур (транскрипция гена овальбумина):

Г — гормон, ГЧЭ — гормончувствительный элемент, Р — рецептор, ТФ₁–ТФ₃ — конституитивные белковые факторы транскрипции, ТАТА — промоторный повтор нуклеотидных остатков Т и А, РУ — регуляторный участок ДНК для гена; I — эффект мономера Г-Р, II — эффект димера Г-Р, III — эффект тетрамера Г-Р за счет дупликации ГЧЭ

тивности действия гормон-рецепторного комплекса на ген-мишень. Вероятно, дополнительная гомоолигомеризация комплекса гормон-рецептор в процессе его взаимодействия с ГЧЭ обеспечивает стабилизацию этого взаимодействия и тем самым его эффективность. Имеются веские основания полагать, что стабилизирующую роль при взаимодействии ДНК с гормон-рецепторным комплексом может играть не только гомоолигомеризация последних. Аналогичную роль может играть и образование гетероолигомеров, формируемых в результате избирательного связывания рецепторов с конституитивными факторами транскрипции (см. рис. 54). В свою очередь комплексы ГЧЭ-рецепторы оказывают свой регуляторный эффект на гены-мишени, стабилизируя комплексы конституитивных факторов транскрипции с промоторной областью ДНК (О'Мэлли и др., 1988; Шмид и др., 1989). Таким образом, в специфическом эффекте рецепторных и нереперторных белков на геном существенную роль играют не только избирательные белок-нуклеиновые, но и белок-белковые взаимодействия. Следует отметить, что сочетания взаимодействий белок — ДНК и белок—белок могут реализоваться лишь в том случае, если расстояния между связывающими белки нуклеотидными последовательностями позволяют белкам физически взаимодействовать друг с другом, т.е. примерно соответствуют размерам взаимодействующих белковых молекул (Шмид и др., 1989).

Из вышесказанного следует, что само наличие минимальных консенсусных структур в ГЧЭ — условие необходимое, но недостаточное для инициации полноценного гормонального эффекта. Для осуществления последнего принципиально важны их число и возможность специфического взаимодействия гормон-рецепторных комплексов с иными факторами транскрипции.

Роль других взаимодействий гормон-рецепторных комплексов с хроматином в инициации специфического гормонального эффекта. Наряду с указанными специфическими взаимодействиями существенную роль в инициации гормонального эффекта играют и другие менее специфические или неспецифические взаимодействия гормон-рецепторных комплексов с хроматином. Так, установлено, что гормон-рецепторные комплексы, но не свободные рецепторы, способны прочно, относительно избирательно связываться с нуклеосомальными гистонами. ТР и ГР образуют прочные ассоциаты с аргинин-обогащенными коргистонами НЗ и Н4, а ЕР — с умеренно обогащенными лизином коргистонами Н2А и Н2В (Уэда и др., 1989). Хорошо известно, что специфическое связывание гормон-рецепторных комплексов с акцепторными участками ДНК происходит на фоне неспецифического, но весьма прочного связывания

с ДНК в целом. При этом различия в K_a специфического и неспецифического взаимодействия ДНК с мономерными гормон-рецепторными комплексами отличаются лишь на один порядок (Розен, Смирнов, 1981). Отмеченные взаимодействия рецепторов с гистонами и ДНК представляют собой начальное событие в инициации гормонального эффекта. Его функциональное значение сводится к деконденсации хроматина; накоплению гормон-рецепторных комплексов в ядре; облегчению поиска соответствующих ГЧЭ; обеспечению возможности эффективного синтеза рРНК. За этими процессами следуют специфические белок-нуклеиновые и белок-белковые взаимодействия; избирательная регуляция интенсивности транскрипции; изменение уровня синтеза и количества мРНК, а также рРНК. Эти иницирующие стадии обуславливают процессинг вновь синтезированных молекул РНК и поступление их в полисомы, а затем гормонзависимое изменение скорости синтеза регулируемых ферментативных и структурных белков.

Терминация рецепторного цикла. Рецепторный цикл иницируется образованием сначала комплекса гормон—рецептор, затем тройного комплекса гормон—рецептор—акцептор. Вопрос о механизмах терминации цикла (распада образовавшегося комплекса) для ядерного типа циторепции остается в значительной мере дискуссионным. Во всяком случае представляется наиболее вероятным, что возможные механизмы терминации множественны. Один из них обуславливает обратимую инактивацию рецепторов, позволяя тем же рецепторным молекулам рециклизовать, т.е. вступить в новый цикл. Фактором обратимой терминации может быть, в частности, при гормонзависимом усилении транскрипции значительное повышение концентрации РНК. РНК как полинуклеотид способна реально конкурировать за гормон-рецепторные комплексы с ДНК (Романов и др., 1979, 1981; Ляо и др., 1980, 1989). Вытесняя гормон-рецепторные комплексы из связи с ДНК, особенно с ГЧЭ, РНК тем самым может временно терминировать процесс. По мере транслокации РНК из ядра в цитоплазму рецепторный цикл может быть восстановлен в случае интактности гормона и рецептора. Другим, но более сложным механизмом обратимой терминации рецепторного цикла может быть инактивация рецептора с помощью его дефосфорилирования. Предполагается, что фосфорилирование белка быстро восстанавливает его гормонсвязывающую активность и рециклирует тем самым рецептор (Аурихио и др., 1981–1984). Однако немаловажную роль в терминации рецепторного цикла играют факторы необратимой инактивации рецепторов. Необратимая инактивация рецепторных белков осуществляется в результате их протеолиза не-

кими ядерными протеинами. Для восстановления исходного уровня рецепторов в этом случае требуется довольно длительное время (от нескольких часов до нескольких суток) в связи с необходимостью их полного ресинтеза (Горски, 1986, 1990).

Перечисленные механизмы, видимо, принципиально важны и для явления временного дефицита суммарной концентрации рецепторов в конце их каждого рабочего цикла. В результате такого дефицита клетки-мишени становятся частично или полностью в зависимости от действовавшей дозы гормона десенситизированными (десенсибилизированными, рефрактерными, резистентными) к следующему поступлению гормонального сигнала (см. ниже).

Необратимой ферментативной инактивации может подвергаться также и гормон, особенно в некоторых тканях (например, в печени). Эта инактивация также может быть механизмом терминации рецепторного цикла.

Нетранскрипционные эффекты S/T/A₁. Рассмотренные процессы циторцепции этих гормонов представлены полностью в рамках «транскрипционной модели», в целом корректно и широко описывающей и предсказывающей события, которые обуславливают инициацию множества эффектов гормонов. По-видимому, данный путь действия этой группы гормонов в физиологических условиях — доминирующий. Однако следует иметь в виду, что некоторые эффекты указанных гормонов могут прямо инициироваться и на посттранскрипционных этапах: на уровне стабильности некоторых мРНК и их процессинга (например, эстрогензависимый синтез вителлогенинов в печени яйцекладущих), на уровне трансляции (например, разрастание слизистой матки под действием прогестинов), на посттрансляционном уровне (например, стимулирующий эффект эстрогенов на выброс простагландинов или активация ими глутаматдегидрогеназы в клетках матки). Вероятно, эти эффекты обусловлены возможностью специфического взаимодействия некоторой части гормон-рецепторных комплексов с акцепторами, локализованными вне генома, — в хроматине, информосомах, рибосомах, плазматической мембране, структурах цитоскелета (Розен, Смирнов, 1981).

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕМБРАННОГО ТИПА РЕЦЕПЦИИ ГОРМОНОВ И ДРУГИХ ИНФОРМОНОВ

Система данного типа циторцепции представлена в классическом варианте триадой (см. рис. 46): всеми белково-пептидными

гормонами, катехоламинами и большинством негормональных информонов, действующими с поверхности клеток: специфическими рецепторами этих соединений — интегративными трансмембранными белками; акцепторными структурами плазматических мембран — системами специфических информонзависимых ферментов или ионных каналов (см. рис. 47, 49). Именно в случае мембранной рецепции эффекторные локусы молекулы рецептора могут одновременно выполнять роль акцепторных ГЧЭ. Тогда система по существу двухкомпонентна. Во всех случаях гормональная активация мембранных рецепторов закономерно приводит к образованию или вхождению внутриклеточных посредников, которые полностью или в значительной мере воспроизводят эффекты гормонов (и других информонов) с помощью каскадных механизмов.

Общие физико-химические свойства и структурная организация рецепторов. Несмотря на то что мембранные рецепторы — представители разных структурных суперсемейств белков, они имеют ряд общих физико-химических характеристик. Все эти трансмембранные белки представляют собой липофильные гликопротеины, имеющие моно- или олигомерную структуру. В их молекулах вычленяются три постоянных структурных элемента, различающихся по топографии в отношении мембраны:

- 1) экстрацеллюлярный, расположенный во внеклеточном пространстве;
- 2) трансмембранный, локализованный в толще мембранного бислоя;
- 3) интрацеллюлярный, находящийся в цитозоле клетки (см. рис. 49).

Функции этих фрагментов у мембранных рецепторов разных семейств существенно различаются.

В отличие от суперсемейства рецепторов $S/T/A_1$ многие мембранные рецепторы к однотипным лигандам представлены разными рецепторными белками, иногда существенно отличающимися по структуре и обуславливающими разные по сути эффекты связываемых информонов (мультирецепторный принцип). Так, известны: α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -адренорецепторы; рецепторы вазопрессина v_1 -, v_2 -, v_3 -Р; рецепторы ацетилхолина — никотиновые (N) и мускариновые (M_1 , M_2); μ_1 -, μ_2 -, δ_1 -, δ_2 -, κ -рецепторы опиоидов и т.д. Мембранные рецепторы для изучения их свойств могут быть переведены из мембран в водный раствор (солюбилизированы) с помощью неионных детергентов типа луброла РХ, тритона X-100 или лауроил-сахарозы.

Суперсемейства мембранных рецепторов. Известны несколько суперсемейств мембранных рецепторов (по крайней мере 4), предста-

вители каждого из которых обладают общностью структурно-функциональной организации молекул, высокой степенью гомологии ряда фрагментов, избирательностью сродства к специфическим ГЧЭ мембран или принципиальным функциональным сходством включенных в рецепторную молекулу акцепторных функций.

Суперсемейство одноцепочечных рецепторных гликопротеинов, структурно разобщенных с акцепторами. К этому обширному суперсемейству рецепторов относятся мономерные гликопептиды, сами не обладающие ферментативной или канальной функцией (Лефковитц и др., 1985–1990). Типичный пример рецепторов этой группы — β_2 -адренорецепторы (рис. 55). Данное суперсемейство также

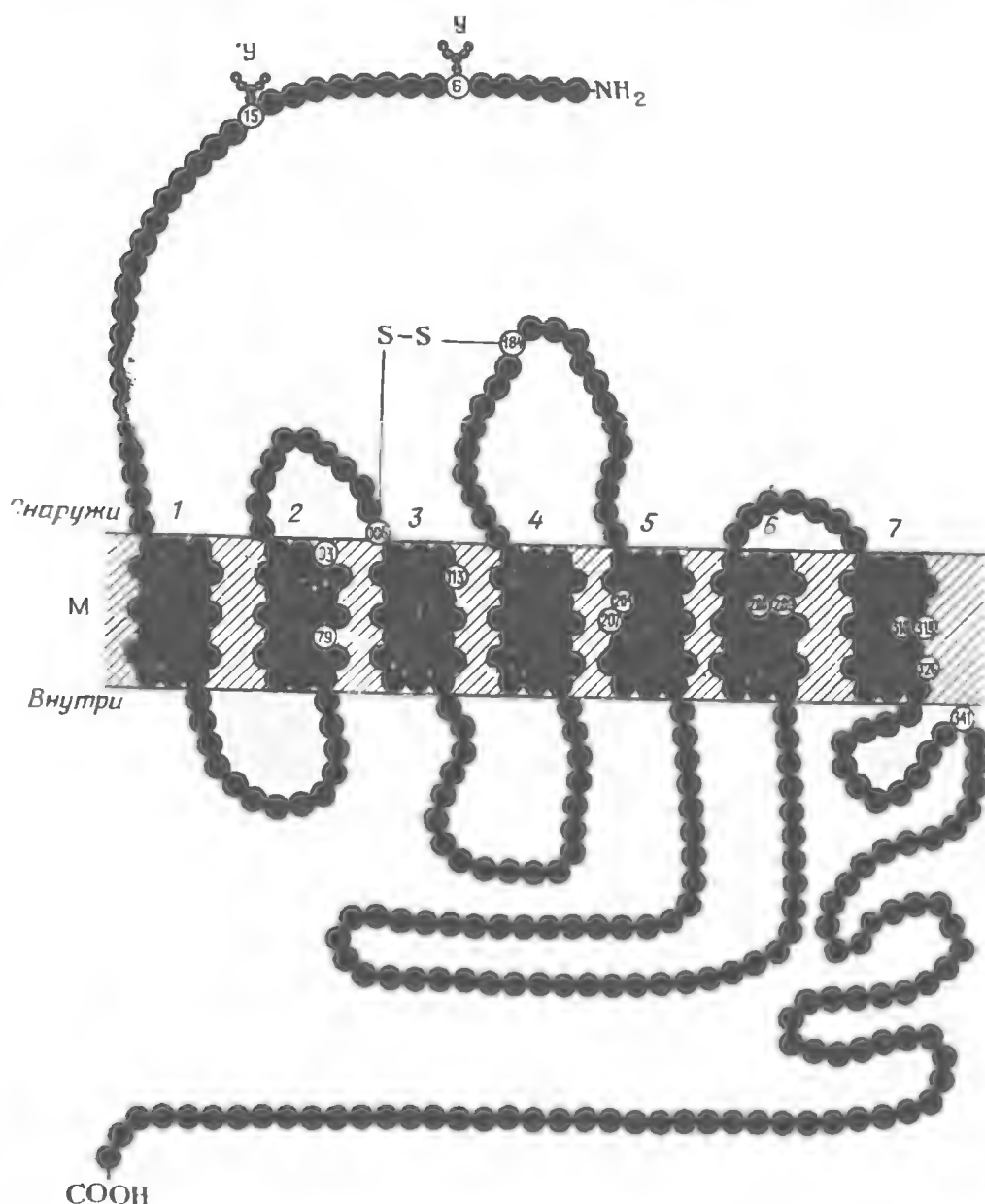


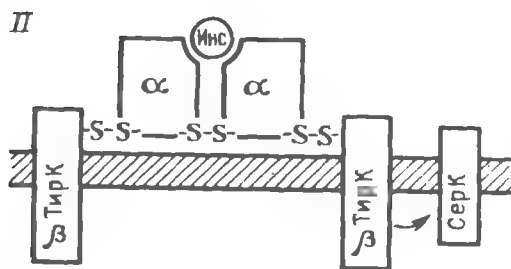
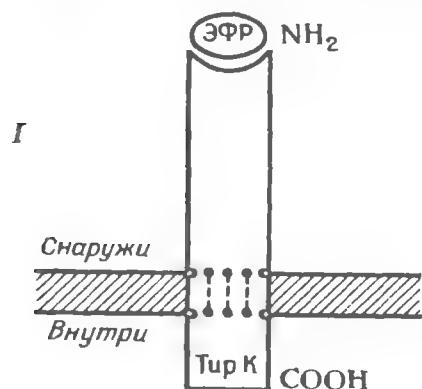
Рис. 55. Первичная структура β_2 -адренорецептора:

М — мембрана, Y — углеводные остатки; 1–7 — порядковые номера трансмембранных «стопок»

включает в себя: β_1 -, α_1 -, α_2 -адренорецепторы, некоторые дофаминовые (D_2P), рецепторы глюкагона, простагландинов, гистаминовые (H_1 , H_2), вазопрессиновые рецепторы, рецепторы многих тропных гормонов гипофиза, а также родопсин, участвующий в сенсорной рецепции света. Все гликопротеины этого суперсемейства построены из одной цепи, содержащей примерно 400–420 аминокислотных остатков, соединенной вблизи ее N-конца с двумя углеводными остатками. Они имеют М.м. 50–60 кД. Характерными структурными характеристиками рецепторов являются наличие 7 гидрофобных, α -спирализованных «стопкообразных» структур в толще мембраны; формирование в примембранной зоне цитозоля 3 петель, соединяющих стопки; наличие С-концевого фрагмента, свободно погруженного в цитозоль. «Стопкообразные» структуры наиболее консервативны по своему строению: в рецепторах разного типа выявляется до 80% гомологичных аминокислотных последовательностей. По-видимому, у наружной поверхности «стопки» (стопки III–VI), но уже в их полостях имеются области, участвующие в формировании одного связывающего места для гормона агониста на одну рецепторную молекулу ($K_a \sim 10^7$ – 10^{10} л/моль). Связывание гормона изменяет конформационное состояние «стопкообразных» структур и примембранных петель, резко повышая их сродство к G-белкам — специфическим акцепторам гормон-рецепторных комплексов этого типа (см. ниже). Образование тройного комплекса Г–Р–G-белок наряду с инициацией специфических эффектов вызывает изменения конформации фрагмента С-концевой цитозольной части рецептора, делая его доступным для действия цитозольной протеинкиназы А. Фосфорилирование фрагмента изменяет конформацию всей рецепторной молекулы, что отчасти обуславливает терминацию рецепторного процесса.

Суперсемейство рецепторов, обладающих тирозинкиназной активностью. Общим свойством данного суперсемейства рецепторов является способность их молекул специфически связывать определенные гормоны и одновременно проявлять особую форму протеинкиназной активности. Это ферментативная тирозинкиназная активность. Она обуславливает фосфорилирование субстратов только по остаткам Тир, а не как обычно, под действием других протеинкиназ — остатков Сер и Тре. Тирозинкиназные свойства молекул рецепторов резко усиливаются под влиянием связывания соответствующих гормонов за счет v_{max} реакции без изменения K_m . При этом гормон-рецепторный комплекс приобретает способность не только усиленно катализировать фосфорилирование различных субстратов мембран, но и аутофосфорилировать рецепторный белок, еще более

повышая его ферментативную активность (Ван Обберген, Гаммельтофт, 1987; Холленберг, 1987). К известным рецепторам-тирозинкиназам относятся рецепторы инсулина, инсулиноподобных ростовых факторов I и II (ИРФ-I и II), эпидермального ростового фактора (ЕРФ или ЭФР), фактора роста тромбоцитов (ПД-РФ), трансформирующего ростового фактора (ТРФ- α). Кроме того, в суперсемейство входят пептидные продукты v-erb B и c-erb B. В лейкемическом вирусе ядерный белок v-erb A (гомолог рецепторов S/T/A₁) — фактор транскрипции (см. выше), мембранный же гликопротеин v-erb B — фактор вирулентности. Данное суперсемейство по структурным особенностям можно подразделить на два семейства. Первое семейство представлено мономерными гликопептинами, содержащими примерно 1190–1400 аминокислотных остатков, несколько углеводных цепей и имеющих М.м. приблизительно 140–170 кД (рис. 56, I). Представители этого семейства характеризуются следующими особенностями. Внеклеточный домен (примерно 625 аминокислотных остатков), содержащий углеводные цепи чрезвычайно консервативен по своей первичной структуре (до 80% гомологий) и содержит два цистеиновых мотива. По-видимому, эти мотивы непосредственно участвуют в формировании гормонсвязывающего участка (K_d порядка 10^9 л/моль). Небольшая трансмембранная часть, состоящая из 22–23 аминокислотных остатков, переменна. Внутриклеточный локус содержит примембранный тирозинкиназный, довольно консервативный домен и изменчивый по структуре С-концевой фрагмент. Представители семейства — рецепторы трех факторов роста, кроме ИРФ-I, а также нерецепторные белки v- и c-erb B.



Внеклеточный домен (примерно 625 аминокислотных остатков), содержащий углеводные цепи чрезвычайно консервативен по своей первичной структуре (до 80% гомологий) и содержит два цистеиновых мотива. По-видимому, эти мотивы непосредственно участвуют в формировании гормонсвязывающего участка (K_d порядка 10^9 л/моль). Небольшая трансмембранная часть, состоящая из 22–23 аминокислотных остатков, переменна. Внутриклеточный локус содержит примембранный тирозинкиназный, довольно консервативный домен и изменчивый по структуре С-концевой фрагмент. Представители семейства — рецепторы трех факторов роста, кроме ИРФ-I, а также нерецепторные белки v- и c-erb B.

Рис. 56. Структура рецепторов с тирозинкиназной (ТирК) активностью. I — мономерный рецептор эпидермального фактора роста (ЭФР); II — гетеротетрамерный рецептор инсулина (ИНС):

α , β — субъединицы рецептора, СерК — сериновые протеинкиназы

Второе семейство представлено гетеротетрамерными белками с М.м. ~ 350 кД, молекула которых состоит из 2 субъединиц α и

2 субъединицы β , связанных между собой 3 дисульфидными мостиками (рис. 56, 1П). По-видимому, 2 субъединицы α формируют один связывающий центр для лиганда с K_a порядка 10^9 – 10^{10} л/моль. Тирозинкиназная же активность преимущественно сосредоточена в субъединицах β , локализованных трансмембранно. Представители семейства — рецепторы инсулина (две близкие формы) и рецепторы ИРФ-1.

«Суперсемейство» рецепторов, обладающих свойством ионных каналов. Рецепторы некоторых нейротрансмиттеров — N-холинорецепторы, различных субтипов глутаматных рецепторов (обуславливающих возбуждательные процессы в головном мозге) и серотониновые рецепторы — объединяют в своей молекуле специфические рецепторные свойства и свойства натрий/кальциевых электрогенных каналов (Нума, 1989; Скок, 1989, 1990; Хейнеман и др., 1989). Объединение этих белков в одну группу производится только благодаря сочетанию в них однотипных функциональных свойств и их общей локализации в постсинаптической мембране межнейронных или нервно-мышечных синапсов, но не по их структурному подобию. Поэтому говорить об истинном суперсемействе рассматриваемых рецепторов-каналов пока преждевременно.

Наиболее полно изучена структурно-функциональная организация N-холинорецептора (рис. 57). Этот рецепторно-канальный белок представляет собой гетеропентамер, состоящий из 4 типов мономерных субъединиц — две α и по одной β , γ и δ , имеющий М.м. примерно 250 кД. Гликопротеиновые субъединицы α обуслов-

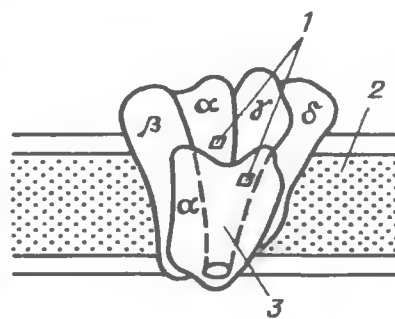


Рис. 57. Третичная структура N-холинорецептора — натриевого канала:

α , β , γ , δ — субъединицы; 1 — ацетилхолинсвязывающие участки, 2 — мембрана, 3 — канал

ливают специфическое связывание ацетилхолина, его синергистов и конкурентных антагонистов и одновременно входят в состав канального комплекса, участвуя в его функционировании. Связывающее место α -субъединиц удалено от N-конца и локализовано в мембране вблизи трансмембранного домена. Последний состоит из 4 стопкообразных α -спирализованных сегментов, построенных из гидрофобных аминокислотных остатков. Образование комплекса с нейромедиатором с необычайно низкой K_a — около 10^4 л/моль вызывает конформационную перестройку трансмембранного домена субъединицы α , а затем и других субъединиц рецептора, обуславливая не одиноч-

ное открытие, а серию открываний — закрываний Na^+ -каналов. Серия вхождений Na^+ определяет возникновение залпов нервных импульсов в клетке-мишени. Субъединицы α связывают не только Na^+ , но и Ca^{2+} . Обнаружены две формы N-холинорецептора: в одной форме, расположенной в нервно-мышечных синапсах, Ca^{2+} не влияет на длительность залпов импульсов; в другой — расположенной в межнейронных синапсах, Ca^{2+} увеличивает длительность Na^+ -зависимых залпов. Формы N-холинорецептора несколько отличаются друг от друга и по лигандной специфичности связывания. Интрацеллюлярный домен N-холинорецептора, по-видимому, выполняет роль терминирующего звена.

По существующим данным разные формы глутаматного рецептора — мономеры (примерно 100 кД), глутаматсвязывающие и каналообразующие фрагменты которого сосредоточены в одной полипептидной цепи. Проблема канальных рецепторов нейромедиаторов — важнейший раздел современной нейрофизиологии и нейрохимии — более подробно изложена в работах соответствующего профиля (Скок, 1988, 1989).

Суперсемейство мономерных рецепторов лимфокинов. Это суперсемейство рецепторов представлено группой мембранных гликопротеинов, имеющих общий план строения и несколько зон гомологий, и включает рецепторы СТГ, пролактина, плацентарного лактогена, интерлейкинов и эритропоэтинов (рис. 58). Рецептор СТГ состоит примерно из 600 аминокислотных остатков и имеет М.м. приблизительно 86 кД. Каждая из групп белков суперсемейства имеет несколько изоформ (Бутен и др., 1988). Так, рецепторы пролактина существуют в виде длинных и коротких форм (около 590 и 290 аминокислотных остатков соответственно) и различаются в основном за счет длины внутриклеточного домена.

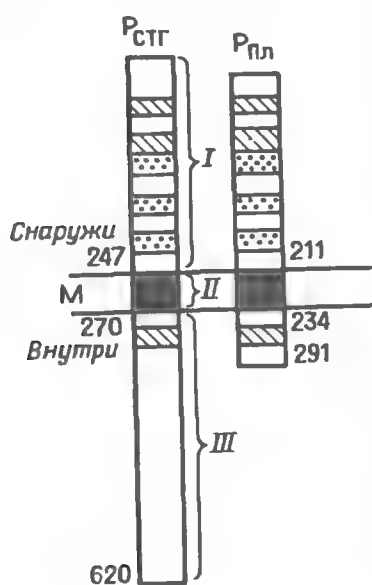


Рис. 58. Структура рецепторов СТГ ($P_{\text{СТГ}}$) и пролактина ($P_{\text{ПЛ}}$):

М — мембрана; I — экстрацеллюлярный домен, II — трансмембранный домен, III — интрацеллюлярный домен;

заштрихованные участки — 67% гомологий, участки с точками — 40–60% гомологий; арабскими цифрами обозначены аминокислотные остатки

Гормонсвязывающий домен, по-видимому, локализованный в экстрацеллюлярной зоне, имеет сродство к соответствующим гор-

монам порядка 10^9 – 10^{10} л/моль. В соответствии с общностью структуры этих доменов и самих лигандов оба типа рецепторов способны перекрестно связывать гормоны, но с несколько меньшей интенсивностью. Трансмембранные домены рецепторов СТГ и пролактина сходны по структуре и гомологичны трансмембранным фрагментам транспортных белков плазматических мембран («рецепторов») для трансферина, липопротеидов низкой плотности и манноза-6-фосфата. Интересно, что эффекторные домены обоих рецепторов не обладают ни одним известным типом зависимой от рецепторов активности: они не обладают свойством каналов и протеинкиназ, не взаимодействуют с G-белками, не влияют на активность акцепторных систем ферментов — аденилат- и гуанилатциклазы, а также фосфолипазы C. Вместе с тем установлено, что гормон-рецепторное взаимодействие в этом случае обеспечивает активацию ассоциированных с рецептором тирозинкиназ, что, по-видимому, обеспечивает реализацию гормонального сигнала. Не исключено, что рассматриваемые рецепторы, связанные с гормоном и легко интернализуемые клеткой, кроме того, прямо действуют на ее внутренние структуры (см. ниже).

Кластеризация гормон-рецепторных комплексов в мембране и их интернализация. Рецепторы, как и всякие интегральные белки мембран, совершают медленные продольные (латеральные) движения. Связывание гормона значительно ускоряет эти движения (величины коэффициента диффузии $5 \cdot 10^{-10}$ см²/с). При этом во много раз возрастает частота столкновений Г–Р и возможность их гомоолигомеризации. В результате гомоолигомеризации уже через несколько минут после экспозиции клетки с гормоном в мембране образуются микроскопления (микрокластеры) Г–Р, включающие 2–10 мономерных единиц. Установлено, что образование микрокластеров является условием, необходимым для инициации гормонального эффекта (Кан и др., 1981; Холленберг, 1987). Если экспериментально воссоздать на мембране гомодимерные кластеры рецепторов с помощью специфических антител к ним (напомним, что антитела двухвалентны), то даже без гормона можно воспроизвести хотя бы отдельные (немедленные), если не все, эффекты данного гормона. Вместе с тем микрокластеризация, имеющая упомянутое самостоятельное значение, обуславливает дальнейшую агрегацию Г–Р с образованием их макрокластеров, состоящих из 11- и 100- мономерных единиц. В состав макрокластеров включаются и не связанные с гормоном рецепторы. Такая макрокластеризация начинается формирование в мембране впячивания (ямки), которое по мере его созревания выстилается особым белком —

АТФазой кластрином (рис. 59). Такая структура обозначается как «окаймленная ямка». Последняя энергозависимо способна в дальнейшем отрываться от мембраны и входить внутрь клетки —

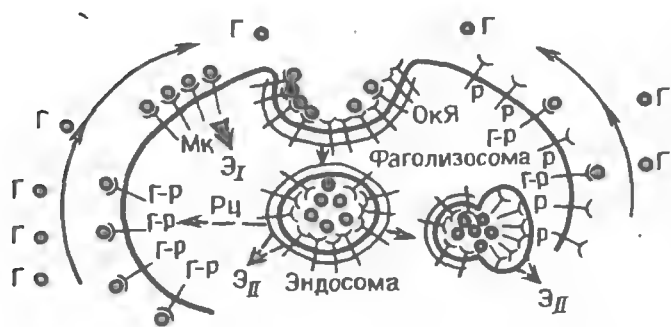


Рис. 59. Кластеризация и интернализация мембранных гормон-рецепторных комплексов (Г-Р):

Г — гормон, Р — рецептор, Мк — микрокластер. ОкЯ — окаймленная ямка с макрокластером; Э_I — эффекты Г-Р с мембраны, Э_{II} — предполагаемые эффекты интернализированных Г-Р или Г, Рц — рециклизация

интернализироваться — в виде пузырька-эндосомы, содержащей макрокластер Г-Р и Р (см. рис. 59). Очевидно, для процесса интернализации важную роль играют С-концевые домены рецепторов. Доказано, что значительная часть эндосом, образующихся через 20–30 мин после начала действия гормона, фагоцитируется лизосомами, и в фаголизоме происходит необратимая деградация рецепторов и гормонов. Таким образом, интернализация Г-Р — важный механизм терминации рецепторного цикла. Кроме того, интернализация Г-Р, а также Р — важнейший способ временной десенситизации клетки к информонам. Не исключено, что некоторая часть эндосом может энергозависимо снова встраиваться в плазматическую мембрану и рециклировать. Некоторые авторы (Куатрекасас, 1983; Шрайбер, 1983) предполагают, что интернализированные гормоны, их рецепторы или лизосомальные дериваты последних могут инициировать некоторые, особенно поздние эффекты гормонов внутри клетки. Согласно этой гипотезе, например, инсулин вызывает с поверхности такие немедленные эффекты, как фосфорилирование мембранных белков, и через его посредство увеличение проницаемости мембран к глюкозе и аминокислотам. Интернализация же гормона или Г-Р обуславливает такие медленные эффекты гормона, как ростовые.

Необходимо подчеркнуть, что интернализация гормон-рецепторных комплексов по своим механизмам аналогична избирательному эндоцитозу ряда негормональных белков с помощью уже упоминавшихся выше специализированных мембранных белков-переносчиков. Такие переносчики неточно называют рецепторами транспортируемых веществ. Некорректность применения термина «рецептор» по отношению к белкам-переносчикам определяется тем, что по определению рецептор — белок, участвующий в приеме и преобра-

зовании сигнала информона. Белки-переносчики в свою очередь избирательно связывают и интернализуют несигнальные, утилизируемые клетками соединения, например трансферин, липопротеиды различной плотности, асализированные гликопротеины. Эндоцитоз несигнальных веществ в комплексе с белками-переносчиками с помощью их интернализации исчерпывает механизм трансмембранного транспорта утилизонов. Зависимые же от рецепторов пути и механизмы трансмембранного проведения информональных сигналов куда более сложны, разнообразны и, главное, имеют иной биологический смысл.

Известные пути и механизмы трансмембранного проведения гормональных сигналов. Взаимодействия гормон—рецептор и гормон—рецепторный комплекс — акцептор в плазматической мембране являются лишь началом сложного комплекса каскадных реакций, инициирующих гормональный эффект внутри клетки. Пути и механизмы трансмембранного проведения гормонального сигнала разнообразны. Известны следующие альтернативные, но взаимосвязанные пути и молекулярные механизмы этого процесса: 1) аденилатциклазный; 2) гуанилатциклазный; 3) фосфоинозитидный (фосфолипаза С-зависимый); 4) через посредство «медленных» кальциевых (неэлектрогенных) каналов; 5) тирозинкиназный; 6) через посредство натриевых электрогенных каналов (рис. 60). Каж-

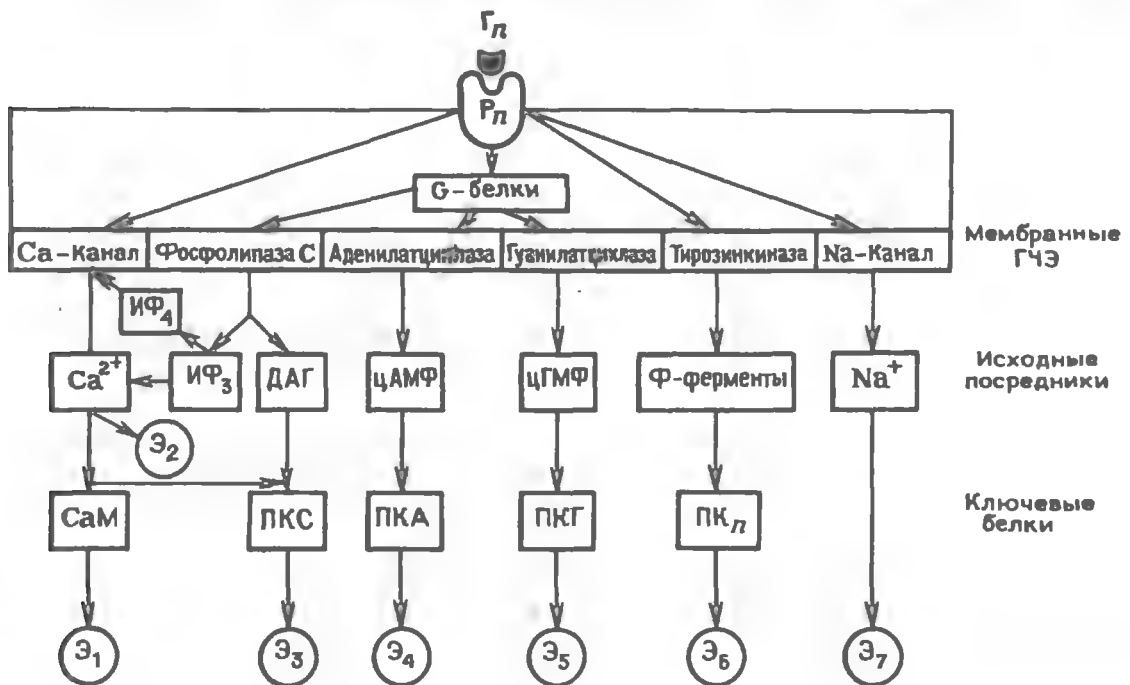


Рис. 60. Пути и механизмы трансмембранного проведения гормональных сигналов:

Ф-ферменты — фосфорилированные ферменты; ПКС, ПКА, ПКГ, ПК_л — протеинкиназы Са-, цАМФ- и цГМФ-зависимые и другие соответственно; Э₁–Э₇ — эффекты; остальные сокращения см. в тексте

дый путь проведения сигнала характеризуется присущим ему ГЧЭ, т.е. соответствующим типом специализированных регуляторных белков, ферментов или ионных каналов. Каждая акцепторная система определяет резкие изменения скорости образования характерного для нее внутриклеточного посредника или посредников. Внутриклеточные медиаторы в свою очередь имеют характерные для них ключевые связывающие их белки (как бы рецепторы и акцепторы посредников), включающие каскад разветвленных биохимических реакций, приводящих в конце концов к проявлению конечного гормонального эффекта.

Многие сигнальные вещества способны действовать по нескольким взаимосвязанным путям. Однако каждый гормон имеет доминирующий путь действия через мембрану, исходно им «выбираемый». В дальнейшем в процессе реализации главного пути могут так или иначе подключаться и другие, усиливая или ослабляя эффект первого.

Аденилатциклазный путь. Это один из широко распространенных и наиболее хорошо изученных путей действия гормонов (Сазерлэнд и др., 1955–1971; Гилмэн и др., 1977–1988). Аденилатциклазный путь связан с активацией или ингибированием узлового фермента аденилатциклазы (Ац) — интегративного мономерного белка мембран с М.м. примерно 150 кД, превращающего АТФ в присутствии Mg^{2+} в циклический 3', 5'-аденозинмонофосфат (цАМФ). Фермент существует в двух близких по структуре формах, отличающихся тем, что одна форма Ca^{2+} -независимая, а другая Ca^{2+} -зависимая. Обе формы Ац реагируют изменением специфической активности на различные гормон-рецепторные комплексы. Рецепторы, сопряженные с Ац-путем, — однопочечные пептиды, необладающие собственной активностью ферментов и ионных каналов (см. выше). В одной и той же клетке, например в адипоците, имеется ряд разнотипных мембранных рецепторов: глюкагона, адреналина, секретина, АКТГ. Однако действие всех этих гормон-рецепторных комплексов конвергентно замыкается на Ац и в данном случае повышает ее активность (рис. 61). Вместе с тем действие разных гормонов на Ац может быть стимулирующим (максимальное повышение активности в 10–50 раз) или ингибирующим (максимальное снижение активности в 2 раза). К числу гормонов—стимуляторов фермента относятся: глюкагон, адреналин, секретин, большинство тропных гормонов гипофиза, многие либерины, паратгормон, кальцитонин, вазопрессин (его антидиуретический, или v_2 -эффект). Ингибиторы Ац — соматостатин, опиоиды, некоторые простагландины, ацетилхолин (через М-хо-

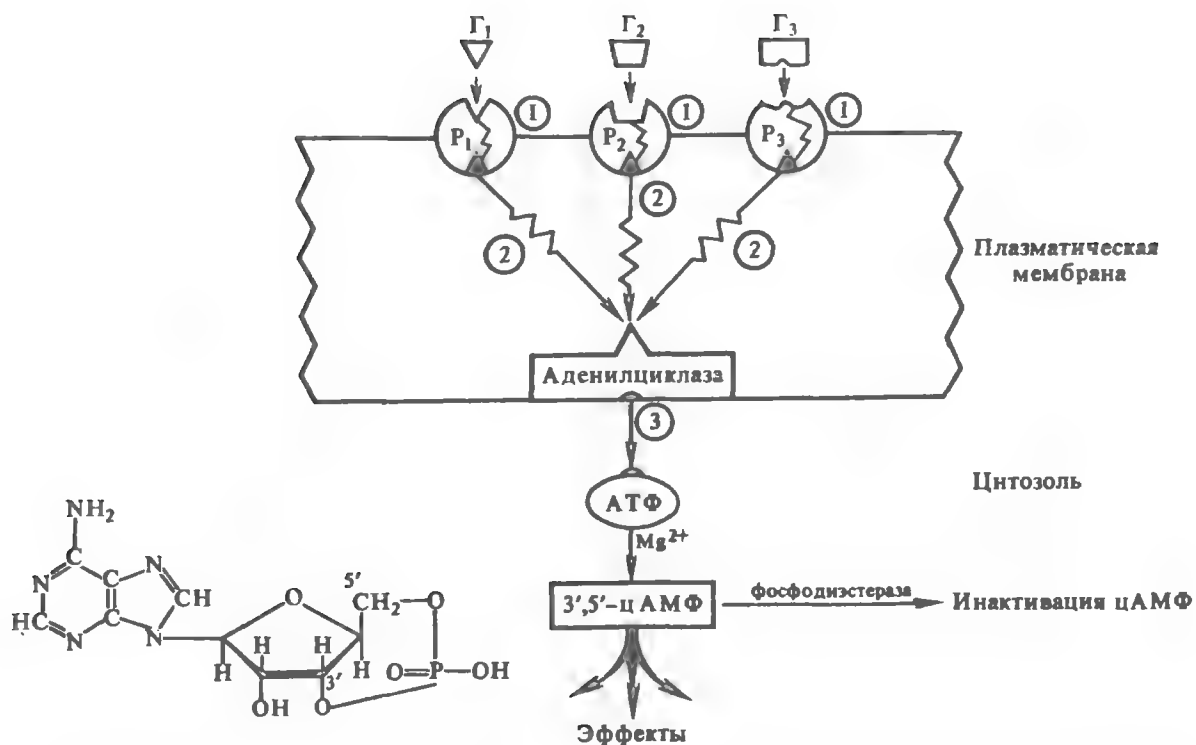


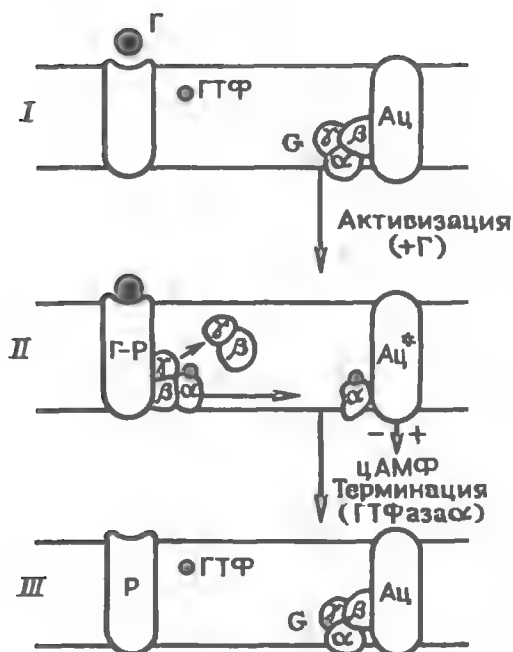
Рис. 61. Взаимодействие гормонов с аденилатциклазой и образование цАМФ в клетке-мишени:

Г₁, Г₂, Г₃ — гормоны, P₁, P₂, P₃ — рецепторы, 1, 2, 3 — этапы рецепции; зигзагами на стрелках обозначены механизмы трансмембранного сопряжения приема сигнала и эффектов

линорецепторы), норадреналин (через α -адренорецепторы), гистамин.

Несмотря на то что множество гормон-рецепторных комплексов так или иначе опосредуют свои эффекты через активность Ац и его продукта цАМФ, циклазный фермент не является прямым акцептором для комплексов. Акцепторы, непосредственно взаимодействующие, с одной стороны, с гормон-рецепторными комплексами, с другой — с ферментом — регуляторные G (N)-белки. Именно тип этих белков определяет направленность и отчасти степень влияния гормонов на Ац (Гилмэн, 1977–1988; Ткачук, 1986–1990; Воейков, 1988).

G-белки — семейство полифункциональных мембранных белков, включающее примерно 15–20 членов, имеющих стандартную четвертичную структуру. Это гетеротримеры, состоящие из 3 типов субъединиц: α (41–45 кД), β (35 кД) и γ (14 кД). В различных G-белках мономеры имеют высокую степень гомологий. Выявлено по крайней мере 12–15 субтипов субъединиц α (наиболее вариабельна) и примерно по 3 субтипа субъединиц β и γ . В виде единого тримерного комплекса белки существуют в мембране вне



гормональной стимуляции (рис. 62). При этом тримерный неактивный G-белок ассоциирован с помощью специального связывающего места на α -субъединице с Ац (или другими гормонзависимыми ферментами).

В зависимости от субтипа α -субъединицы G-белки делятся на две группы: стимулирующие Ац (G_s)

Рис. 62. Взаимодействие гормон-рецепторных комплексов (Г-Р) с аденилатциклазой (Ац) через G-белки (α , β , γ):

Пояснения см. в тексте

и ингибирующие этот фермент (G_i). Эти белки отличаются друг от друга не только направленностью действия на Ац, но и размерами, а также рядом свойств. Свои противоположные эффекты — стимулирующие или ингибирующие — G-белки проявляют в условиях гормональной стимуляции. Вне гормонального действия α_s - и α_i -субъединицы существенно не влияют на Ац. Те же α -субъединицы в составе неактивного гетеротримера присоединяют ГДФ и не связаны с Mg^{2+} . После образования гормон-рецепторного комплекса последний ассоциирует с $\beta\gamma$ -субъединицами тримера, резко снижая их сродство к α -субъединице. В результате гетеротример диссоциирует на Г-Р — $\beta\gamma$ -комплекс и α -субъединицу. Конформация последней изменяется таким образом, что резко падает ее сродство к ГДФ и возрастает к ГТФ (K_a порядка 10^7 – 10^8 л/моль для G_s и 10^6 л/моль для G_i). Главный аллостерический эффектор α -субъединицы ГТФ обуславливает ее стимулирующее или ингибирующее влияние на Ац, чему способствует связывание данной субъединицы с Mg^{2+} . В свою очередь Г-Р — $\beta\gamma$ комплекс легко диссоциирует сначала на Г-Р- и $\beta\gamma$ -субъединицы, а затем Г-Р на Г и Р. Часть рецепторов вступает в новый рецепторный цикл. Частично же рецепторы инактивируются под влиянием протеинкиназы А (см. выше), что в конце концов приводит к терминации эффекта предыдущего цикла. Вместе с тем α -субъединица в комплексе с ГТФ и Mg^{2+} — не только регулятор Ац, но и мощная ГТФаза, расщепляющая связанный ею ГТФ до ГДФ и фосфата. Активация ГТФазных свойств отстает во времени от регуляции активности Ац. В результате ГТФазной реакции комплекс Ац и α -субъединицы инактивируется: Ац возвра-

щается к исходной активности, а α -субъединица, связанная с ГДФ, образует исходный гетеротример $\alpha\beta\gamma$ (см. рис. 62). Очевидно, ГТФазные свойства G-белков терминируют процесс инициации гормонального эффекта на пострецепторном уровне. Если эти белки ковалентно АДФ-рибозилируются (например, под влиянием холерного токсина) ГТФазная активность G-белков полностью и необратимо выключается, цикл активации Ац как бы полностью запирается, и уровень циклазного фермента постоянно повышен (или понижен). Аналогичная ситуация может быть частично имитирована негидролизуемыми аналогами ГТФ — Гфф (NH_2)ф, Гфф (CH_2)ф, ГТФ- γ -S. Однако эти аналоги связываются с α -субъединицей нековалентно и поэтому могут быть постепенно вытеснены из комплекса с ней самим ГТФ. Не исключено, что фториды, модулирующие активность Ац, оказывают свое действие через разные типы G-белков, тормозя их ГТФазную активность.

Таким образом, G-белки выполняют функции акцепторов Г-Р, регуляторов Ац и ГТФазы. В экспериментальных условиях активация Ац может быть специфически усилена на уровне самого фермента (без Г, Р и G-белков) с помощью вещества растительного происхождения форсколина (в концентрации 10^{-5} М).

В результате изменения активности Ац изменяется, как уже говорилось, скорость синтеза цАМФ — микромолекулярного внутриклеточного посредника широкого круга информонов. Подсчитано, что при максимальной стимуляции Ац 1 молекула связанного с рецептором гормона обуславливает образование до 500 молекул цАМФ. Вместе с тем концентрация данного соединения в клетке зависит не только от активности Ац, способствующей его образованию, но и от активности специальной цитозольной фосфодиэстеразы — фермента, обуславливающего распад и инактивацию 3', 5'-цАМФ до ациклического 5'-АМФ (рис. 63). Активность этой фосфодиэстеразы (гомодимерный белок, состоящий из мономеров с М.м. примерно 60 кД) может усиливаться (но не прямо) такими гормонами, как инсулин, СТГ, ИРФ-I, ингибируя Ац-путь действия других гормонов. С другой стороны, такие известные фармакологические препараты, как кофеин и теофиллин (производные метилксантина) — ингибиторы фосфодиэстеразы, повышают уровень цАМФ в клетке (Робизон и др., 1973).

цАМФ как внутриклеточный регулятор иницирует свои эффекты, специфически взаимодействуя с важнейшим звеном Ац-пути протеинкиназой циклических нуклеотидов (Робизон и др., 1971; Северин и др., 1980). Этот фермент, зависимый

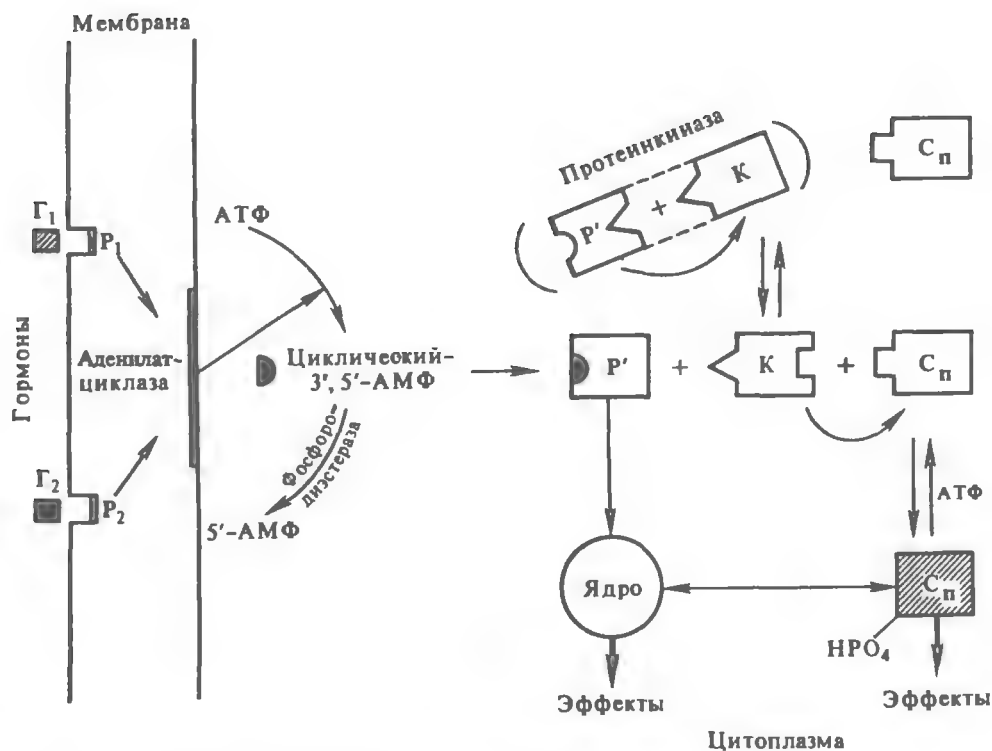


Рис. 63. Активация протеинкиназ цАМФ:

Г₁, Г₂ — гормоны, Р₁, Р₂ — гормональные рецепторы, Р' — регуляторная («рецепторная») субъединица протеинкиназы; С_п — субстраты, фосфорилируемые каталитической (К) субъединицей протеинкиназы

от цАМФ, — гетеротетрамер (М.м. примерно 180 кД). Он состоит из двух однотипных регуляторных субъединиц (каждый мономер с М.м. 53 кД) и двух одинаковых каталитических (каждый мономер с М.м. 38 кД). Регуляторные субъединицы в составе гетеротетрамера ингибируют каталитические и вместе с тем являются как бы рецепторами цАМФ, способными его специфически связывать. В результате образования специфического комплекса цАМФ с регуляторными единицами происходит диссоциация последних с каталитическими. Эти субъединицы вне связи с регуляторными обуславливают фосфорилирование множества ферментативных и структурных белков, тем самым их активируя или инактивируя (см. рис. 63). В итоге такого рода химической модификации цАМФ-зависимых белков стимулируются гликогенолиз, липолиз, синтез белков в рибосомах, гормонсвязывающая активность рецепторов стероидных гормонов, продукция простагландинов и т.д. Однако этот процесс тормозит гликогенсинтезную реакцию и некоторые другие процессы. Интересно, что в процессе активации протеинкиназы сами каталитические субъединицы аутофосфорилируются (Северин, 1979–1981). Таким образом, цАМФ-зависимая протеинкиназа (ПК) представляет собой узловую структуру, «рецептирующую» этот медиатор (ре-

гуляторные субъединицы) и «акцептирующие» его (каталитические субъединицы). При этом на уровне цАМФ гормональный сигнал усиливается в 10^2 раз, на уровне протеинкиназы — в 10^4 раз, эффекты же ПК усиливают сигнал до 10^8 раз (Голдберг, 1975). Видимо, особенности эффектов разных гормонов, действующих по одному и тому же Ац-пути на разного типа клетки, количественно зависят от концентрации гормональных рецепторов, типа G-белков, вторично подключаемых побочных механизмов действия и качественно обусловлены самим типом клеток-мишеней, т.е. тем, что они «умеют делать» — сокращаться, накапливать жир, секретировать и т.д.

Гуанилатциклазный путь. Считалось, что гормонзависимая регуляция гуанилатциклазы (Гц) с образованием в качестве внутриклеточного посредника цГМФ не является началом специального пути инициации действия гормона. Полагали, что цитозольная Гц может подключаться вторично, на относительно поздних этапах реализации других путей трансмембранного проведения внешнего сигнала — фосфоинозитидного или Ca^{2+} -канального. Оба эти пути, действительно, вторично подключают Гц-механизм на определенных этапах их реализации (см. ниже). Однако в последнее время показано, что одна из 5 форм Гц — мембранный фермент, способный включать путь трансмембранного проведения (Холленберг, 1987; Ткачук, 1989). По крайней мере установлено, что натрийуретический гормон предсердий инициирует свои эффекты через активацию мембранной формы Гц и усиленное образование цГМФ в качестве исходного внутриклеточного посредника. По-видимому, активация Гц осуществляется гормон-рецепторным комплексом посредством G-белков типа G_s . цГМФ осуществляет свое интрацеллюлярное действие при участии цГМФ-зависимой ПК. Последняя — изоформа цАМФ-зависимой киназы (см. выше). Механизм активации этой формы ПК цГМФ аналогичен механизму активации рассмотренной выше изоформы фермента цАМФ. Конечные эффекты гормона реализуются в результате усиленного фосфорилирования ряда белков, ответственных за натрийурез в почечных каналах.

Фосфоинозитидный путь. Данный путь исходно связан с активацией узлового мембранного фермента фосфолипазы С (ФЛС), или фосфолипидной фосфодиэстеразы. Этот фермент расщепляет минорные фосфолипиды мембран трифосфоинозитиды (фосфатидилинозитолы) до диацилглицерина (ДАГ) и 1,4,5-трифосфоинозитола (Ф₃И) —

рис. 64. Указанные 2 микромолекулярных продукта реакции и являются ключевыми внутриклеточными посредниками данного транс-мембранного пути (Берридж, 1981, 1984). Как и в двух предыдущих случаях, разные гормон-рецепторные комплексы замыкаются на едином ферменте — ФЛС. Рецепторы, сопряженные с фосфоинозитидным путем, как и в предыдущих случаях, не обладают собственной активностью ферментов или ионных каналов. К гормонам и

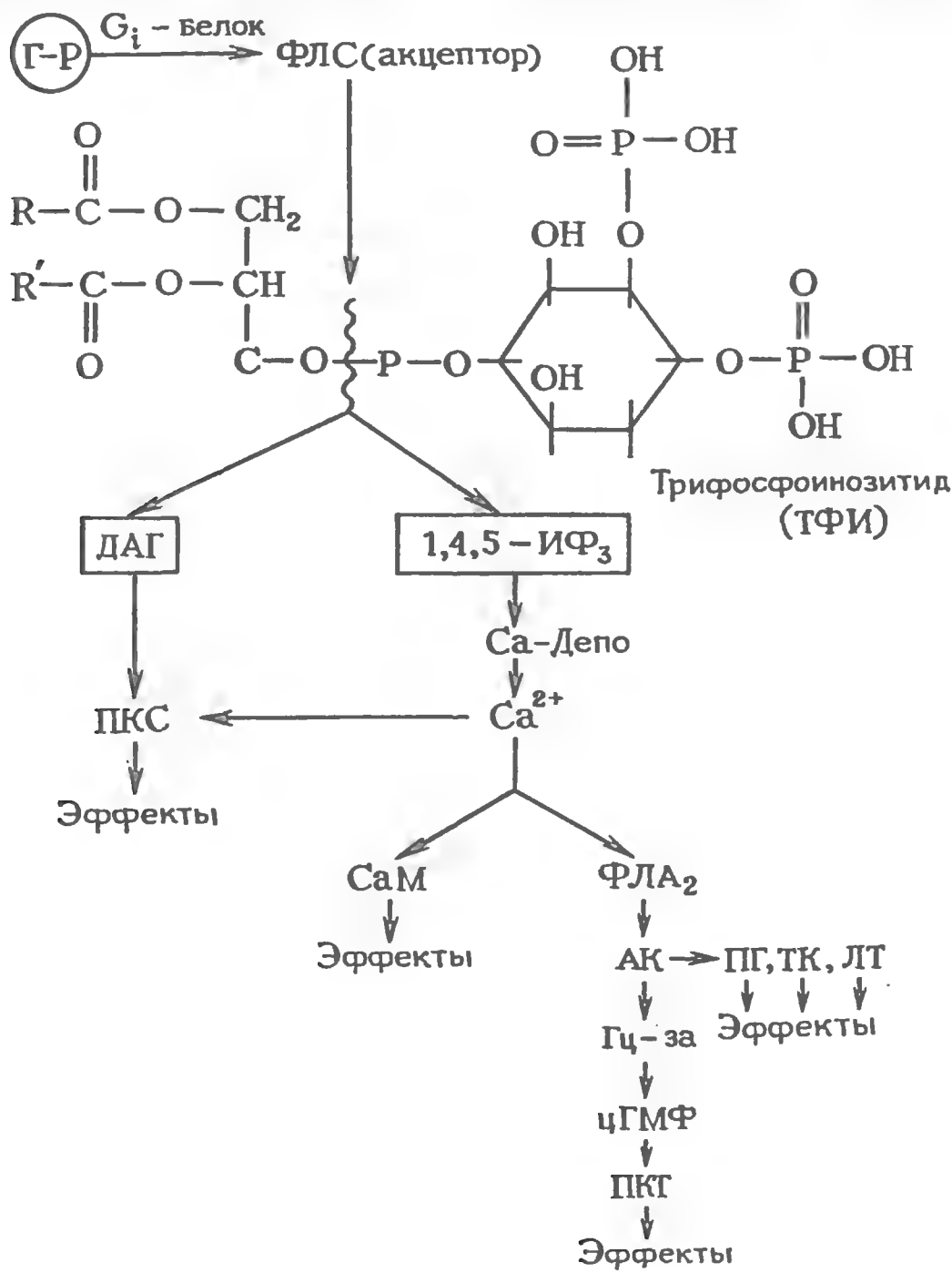


Рис. 64. Фосфоинозитидный путь действия гормонов:

ФЛ А₂ — фосфолипаза А₂, ПГ — простагландины, ТК — тромбоксаны, ЛТ — лейкотриены, ПКС — протеинкиназа С. Остальные сокращения в тексте

другим сигнальным соединениям, действующим преимущественно по данному пути, относятся: вазопрессин (вазопрессорный и гликогенолитический, или $v1$ -эффекты), окситоцин, ангиотензин II, холецистокинин, ВИП, ТРФ, брадикинин, норадреналин (через $\alpha 1$ -адренорецепторы) и некоторые другие. Как и в предыдущих случаях, гормон-рецепторные комплексы взаимодействуют с ферментом не прямо, а через посредство разных G-белков типа G_i . Последние, однако, для ФЛС — стимуляторы, а не ингибиторы в отличие от их действия на Ац. Таким образом, ФЛС- и Ац-пути в определенном смысле антагонистичны.

При активации ФЛС в мембране образуются, как уже отмечалось, ДАГ и Ф₃И, дающие начало двум отдельным, но взаимосвязанным путям инициации гормональных эффектов внутри клетки (см. рис. 64). Главным пунктом действия ДАГ является фермент протеинкиназа С (ПКС). Эта киназа фосфорилирует ограниченное количество белков, в частности, так или иначе стимулирующих пролиферацию клеток. К фосфорилируемым белкам с помощью ПКС относятся белки цитоскелета и ядерного хроматина. Этот фермент может быть прямо активирован в эксперименте *форболовыми эфирами*, например *форбол-12-миристат-13-ацетатом*. Такого рода *форболовые эфиры*, действуя через данную киназу, способствуют канцерогенезу клеток (промоторы канцерогенеза). Вероятно, длительная гормональная стимуляция ПКС также может способствовать опухолевому росту. Активация данного фермента стимулирует в физиологических условиях секреторные процессы в некоторых железах.

Важно отметить, что ПКС активируется не только ДАГ, но Ca^{2+} , уровень которого во многих типах клеток зависит от второго посредника — Ф₃И.

Исходный пункт действия Ф₃И — механизмы мобилизации Ca^{2+} из клеточных депо и прежде всего из цистерн эндоплазматического ретикулула. Кроме того, предполагают, что 1, 4, 5-ИФ₃ может превращаться в 1,3,4,5-ИФ₄ — клеточный фактор, открывающий в плазматической мембране «медленные», неэлектрогенные кальциевые каналы (см. ниже), и тем самым способствовать вхождению Ca^{2+} в клетку из внеклеточного пространства (Фишер, 1988).

Триггерным механизмом большинства эффектов Ca^{2+} в клетке является его взаимодействие с Ca^{2+} -связывающим белком *кальмодулином* (СаМ). Этот полифункциональный белок выполняет роль почти универсального посредника эффектов Ca^{2+} , как соответствующие протеинкиназы — эффектов цАМФ и цГМФ (Дэдмэн и др., 1978; Вальш и др., 1980). Функциональная универсальность

и повсеместность локализации отличают СаМ от других Са-связывающих белков — тропонина С, парвальбумина, кишечного транспортного белка, кальпаина, кальпастатины и др., выполняющих специализированные функции. СаМ — гидрофильный кислый белок (pI4) с М.м. примерно 16,5 кД. Его мономерная молекула состоит из 148 аминокислотных остатков, среди которых выявлен необычный остаток триметиллизина, играющий важную роль в функционировании белка. Молекула СаМ имеет 4 связывающих места для Ca^{2+} : 3 места связывают катион с K_a порядка $5 \cdot 10^6$ л/моль, 1 — с K_a порядка 10^5 л/моль. Ионы Mg^{2+} также связываются СаМ, однако K_a по трем сайтам на 3 порядка ниже, чем для Ca^{2+} , но по одному сайту — с близким сродством. Поскольку концентрация Mg^{2+} в клетке устойчиво составляет 10^{-3} моль/л, а Ca^{2+} в нестимулированной гормоном клетке 10^{-8} — 10^{-7} моль/л, вполне вероятно, что в клетке, не стимулированной гормоном, белок находится в неактивной тетрамагниевой форме. При нарастании концентрации Ca^{2+} после стимуляции гормоном до 10^{-5} моль/л, СаМ кооперативно связывает Ca^{2+} по трем сайтам, активируется и имеет структуру $\text{Ca}^{2+}_3\text{Mg}^{2+}\text{СаМ}$. Активный СаМ связывается с несколькими группами функциональных белков-«акцепторов». Одна группа белков непосредственно вызывает ряд Са-зависимых эффектов. К таким белкам относятся Са²⁺-зависимая Ац и отчасти цитозольная Са²⁺-зависимая Гц; фосфодиэстераза циклических нуклеотидов в разных тканях; тропонин С в скелетных и сердечной мышцах. Эти прямые эффекты СаМ модулируют Ац- и Гц-пути действия гормонов, регулируют сокращение скелетных и сердечной мышц. В целом ряде типов клеток цАМФ-зависимый путь антагонистичен Са²⁺-пути за счет сильной стимуляции фосфодиэстеразы СаМ (Ткачук и др., 1989, 1990).

Другая группа эффектов активного СаМ опосредуется Са-зависимыми ПК. Одна из них уже упоминалась — ПКС. Другие киназы фосфорилируют легкие цепи миозина в гладких мышцах и инициируют гладкомышечное сокращение; белок саркоплазматического ретикулума (фосфоламбан) — прямой стимулятор Са²⁺-насоса; А-белок сарколеммы, возможно, участвующий в транспорте Са²⁺ в миоцитах; особую форму киназы фосфоорилазы b, стимулирующую гликогенолиз, зависимую от Са²⁺, но не от цАМФ; киназу липомодулина — белка мембран, регулирующего активность фосфолипаз; ферменты, обуславливающие синтез арахидоновой кислоты и как следствие простагландинов и лейкотриенов.

Таким образом, СаМ опосредует в конечном итоге множество быстрых гормонзависимых процессов в клетке. Терминация его

эффектов обеспечивается прямым взаимодействием СаМ с Ca^{2+} -связывающими белками типа кальцинейрина, инактивирующими СаМ.

Обнаружено, что психотропные фенотиозинпроизводные препараты (например, аминазин) избирательно связываясь с активным СаМ, ингибируют его способность взаимодействовать с акцепторами.

Путь, включающий кальциевые незлектрогенные каналы. Как уже отмечалось в предыдущем разделе, эти каналы могут открываться под воздействием ИФ₄, образующегося в мембране в процессе реализации фосфоинозитидного пути. Однако вероятнее всего, гормон-рецепторные комплексы прямо или через G-белки способны и изначально действовать на «медленные» кальциевые каналы (Расмусен, 1970; Ткачук и др., 1990). Структура каналов и механизмы их взаимодействия с комплексами гормон—рецептор пока не охарактеризованы. Известно, что La^{3+} и особенно препарат верапамил — конкурентные антагонисты Ca^{2+} , а Ba^{2+} — агонист. С помощью La^{3+} и верапамила можно «запирать» Ca^{2+} -каналы. Не исключено, что некоторые гормоны, действующие по фосфоинозитидному пути, способны первично включать названные каналы. По крайней мере это показано для ангиотензина II. Видимо, данный путь накопления Ca^{2+} в клетке — более медленный, чем фосфоинозитидный. После повышения концентрации Ca^{2+} в клетке за счет открытия каналов механизмы реализации данного пути тождественны эффектам Ф₃И.

Тирозинкиназный путь. Данный путь включается мембранными протеинкиназами, фосфорилирующими некие мембранные же белки по остаткам тирозина. Эти ферменты, «вмонтированные» в молекулу рецепторов, активируются связыванием последнего с гормонами-агонистами, причем активация киназ сопровождается фосфорилированием самих ферментов (Холленберг, 1987). Считается, что субстратами действия рецепторной протеинкиназы являются серин-треониновые киназы, которые в свою очередь каскадно усиливают процесс, вовлекая в него ряд субстратов. Возможно, под влиянием этих киназ повышается активность специфической протеазы ограниченного действия, расщепляющей мембранные гликопротеины, вследствие чего образуются гликопептиды, осуществляющие роль внутриклеточных посредников многих гормональных эффектов (Норт, Катт, 1981; Чех и др., 1982). Данный путь трансмембранного проведения изучен пока недостаточно. Гормоны и другие информоны, инициирующие свои эффекты через посредство триозиновых киназ, — инсулин, ЕРФ, ИРФ-I и ИРФ-II и некоторые другие ростовые факторы.

Путь, включающий натриевые электрогенные (потенциал-зависимые) каналы. Рассматриваемый путь связан в основном с действием нейротрансмиттеров — ацетилхолина (через N-холинорецепторы), глутамата и аспартата, серотонина — в центральных и периферических синапсах (Нума, 1989; Скок, 1989). В связи с тем что этот путь имеет отношение к механизмам синаптической передачи и не имеет прямого отношения к эндокринологии, мы позволим себе адресовать читателя к современным изданиям по нейрофизиологии и нейрохимии (Ашмарин, Каменская, 1988; Нума, 1989).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РЕЦЕПЦИИ

Эффективность гормональной регуляции клеточного метаболизма определяется как количеством гормона, поступившего в клетку-мишень, так и уровнем в ней активных рецепторов данного гормона. Именно контролируемое содержание рецепторов определяет в значительной степени клеточную чувствительность к гормону. В связи с этим изучение физиологических механизмов регуляции рецепции представляется не менее важной проблемой, чем исследование механизмов контроля секреции гормонов. Следует иметь в виду, что чувствительность клетки к гормону обусловлена конечно не только уровнем активных рецепторов, но и состоянием последующих звеньев инициации и реализации гормонального эффекта.

Онтогенез рецепции. В большинстве случаев появление активных рецепторов, как и начало секреции гормонов, происходит в эмбриогенезе. Завершение же формирования рецепции, как и гормональной секреции, осуществляется в постэмбриональном онтогенезе. При этом эмбриональная секреция гормонов может начинаться и до и после начала формирования рецепторного аппарата (Мицкевич, 1978; Шаба, 1987). По мере роста и дифференцировки самих органов-мишеней и систем их эндокринной регуляции уровень циторекцепторов обычно прогрессивно нарастает. У взрослых животных уровень различных рецепторов, как и уровень гормонов, подвержен суточным и сезонным колебаниям, изменяется в половых циклах и при беременности, существенно зависит от физиологического статуса организма (Розен, Смирнов, 1981).

Физиологические уровни и формы контроля. Регуляция циторекцепции может осуществляться на двух уровнях: клеточном и внеклеточном. Первый уровень может быть обеспечен специализированными гормонсвязывающими белками клетки-мишени типа стеромодулинов (Смирнов, 1986–1990). Эти белки,

обладая достаточно высоким сродством к гормонам-лигандам (K_d порядка 10^7 – 10^8 л/моль) и относительно высокой емкостью (N порядка 10^{-10} моль/мг белка) конкурируют с рецепторами за лиганды и тем самым контролируют долю гормона, вступающего в рецепторный процесс. Такие же конкурентные отношения имеют место между стеромодулинами и ферментами метаболизма гормонов. Таким образом, связанный со стеромодулинами гормон не только ингибирует рецепцию, но и способствует депонированию гормонов в клетках-мишенях. Вместе с тем ведущую роль в физиологическом контроле рецепции играют внеклеточные гормональные влияния, которые распространяются на концентрацию самих рецепторов и белков типа стеромодулинов. В межклеточном эндокринном контроле рецепции различают две формы: гомо- и гетероспецифическую.

Гомоспецифический контроль. По общепринятой рецепторной концепции механизма гормональных эффектов исходное программирование гормонами появления собственных рецепторов маловероятно. Однако в отдельных случаях (например, эстрогены в печени яйцекладущих) гормоны могут программировать уровень своих рецепторов (необратимое его повышение).

Гомоспецифическая регуляция характеризуется способностью гормонов-лигандов позитивно или негативно, но обратимо влиять на биосинтез или активность собственных рецепторов, их доступную для гормона концентрацию. Наиболее распространенным гомоспецифическим эффектом гормонов является эффект снижения концентрации собственных рецепторов непосредственно в их рабочем цикле. На определенных стадиях рецепции поступившей в клетку порции гормона закономерно происходит дозозависимое снижение содержания их активной формы, обуславливающее не только терминацию процесса, но и десенситизацию клетки к действию последующей порции гормона. В этих случаях количество инактивированных рецепторов при любой дозе гормона существенно превышает количество рецепторов, оккупированных данным гормональным лигандом. Очевидно, такое снижение суммарного содержания рецепторов — не просто акт терминации рецепторного процесса, а особое действие гормона на клетки-мишени (особое проявление отрицательной обратной связи). Снижение суммарного уровня рецепторов в зависимости от природы гормона и его дозы, как правило, составляет 25–80% от исходного, а длительность этого снижения — 6–24 ч, но может быть и больше, и дольше.

Более редкой формой саморегуляции рецепции является стимулирующее воздействие гормонов на концентрацию собственных

рецепторов. Так, эстрогены оказывают на уровень собственного рецептора в органах репродуктивной сферы во времени двухфазное влияние: сначала обычное негативное, а затем после восстановления исходного уровня — позитивное. Для СТГ и пролактина в печени известен лишь позитивный эффект (механизм положительной обратной связи). Биологический смысл чисто позитивного эффекта пока трудно объяснить. Вместе с тем негативный эффект, обуславливающий десенситизацию клеток к гормонам — способ защиты клетки от избытка внешнего воздействия, от возможного истощения.

Гетероспецифический контроль. Гетероспецифическое действие одних гормонов на рецепторы других играет важнейшую роль не только в регуляции, но и в программировании содержания рецепторов в клетках-мишенях. Так, эстрогены играют принципиально важную роль в программировании возможности и уровня синтеза ПР, ГР и АР в клетках органов половой сферы яйцекладущих на ранних этапах онтогенеза. Аналогичное необратимое воздействие оказывают андрогены на уровни ЕР, рецепторов окситоцина и других гормонов и нейромедиаторов в клетках гипоталамуса млекопитающих, а тиреоидные гормоны — на содержание ЕР в печени головастиков (Хюбер и др., 1979; Палмитер и др., 1981; Розен и др., 1991).

Известны также и мощные регуляторные гетероспецифические эффекты. Так, эстрогены — сильные обратимые стимуляторы образования ПР, ДР, рецепторов окситоцина, релаксина, дофамина, РФ, гонадотропинов, пролактина в ряде органов-мишеней; тиреоидные гормоны — β -адренорецепторов в сердце и ЕР в матке; пролактин — рецепторов ФСГ, ЛГ и половых стероидов в гонадах. Все эти эффекты обуславливают устойчивую сенситизацию тканей к соответствующим гормонам. Прогестины же, обладая в некоторых тканях антиэстрогенным действием, могут снижать содержание ЕР (Больё и др., 1976; Розен, Смирнов, 1981).

Имеются данные и о гетероспецифической регуляции пострецепторных этапов процесса инициации гормонального эффекта. Так, глюкокортикоиды не только повышают концентрацию β -адренорецепторов, но и стимулируют синтез α -субъединицы G-белков, регуляторной субъединицы цАМФ-зависимой ПК, ингибируют образование фосфодиэстеразы. В свою очередь гормоны, эффект которых опосредуется цАМФ, не только повышают уровень активных ГР, но и усиливают реактивность ГЧЭ глюкокортикоидов, вызывая их химическую модификацию (Груол и др., 1988).

Патология рецепции гормонов. Установлено, что в основе многих форм эндокринных заболеваний лежит не нарушение деятельности той или иной эндокринной железы, а наруше-

ние чувствительности клеток к гормонам. Некоторые формы таких патологических состояний обусловлены недостаточностью или избытком циторецепторов (и реактивностью акцепторов) — «болезни рецепции».

В качестве примера патологии рецепции гормонов можно привести синдром тестикулярной феминизации — генетически обусловленного заболевания человека и некоторых видов животных, проявляющегося в форме врожденного мужского псевдогермафродитизма (геном мужской, фенотип женский). Оно обусловлено снижением содержания или отсутствием АР в ряде клеток-мишеней при нормальной продукции андрогенов нормальными семенниками (Буллок, Бардин, 1972). Другой изученный пример патологии рецепторного процесса — ожирение, сопряженное с инсулинрезистентностью. Такие формы ожирения могут быть наследственными или вызванными интоксикацией (в частности, золото-тиоглюкозой). Видимо, основной дефект при этой патологии обусловлен недостаточностью рецепторов инсулина, приводящей к гипореактивности клеток-мишеней к гормону. Снижение концентрации рецепторов может играть важную роль в патогенезе некоторых инсулинрезистентных форм сахарного диабета (Кан, Рот, 1973, 1976; Куатреказас и др., 1973, 1975).

При некоторых опухолях (определенные формы гепатомы, лимфоидных лейкозов, рака молочной железы) может иметь место недостаточность содержания рецепторов ряда гормонов (Бакстер и др., 1971, 1978; Мак Гуайр и др., 1975, 1976). Вследствие этого отдельные опухолевые клетки становятся гормонрезистентными. Концентрация рецепторов в опухолевых и лейкозных клетках может быть и высокой, обуславливая их гормончувствительность. Таковы некоторые случаи рака молочной железы, при которых опухолевые клетки имеют высокую чувствительность к эстрогенам, и некоторые популяции лейкозных лимфобластов, обладающие высокой чувствительностью к глюкокортикоидам. Определение уровня этих и других рецепторов в биопсийном материале создает рациональную основу для прогнозирования эффективности соответствующей гормонотерапии опухолей в конкретных клинических случаях (Мак Гуайр и др., 1976; Томпсон, 1979).

Необходимо иметь в виду, что многие формы гормонрезистентности обусловлены патологией на пострецепторном уровне (Кан, Рот, 1976; Томпсон, 1979). Однако ее механизмы плохо изучены.

Следует отметить также, что рецепторы нашли широкое применение в фармакологии как один из обязательных экспериментальных объектов при тестировании новых гормональных лекарственных препаратов (Рейно, 1973, 1988).

ДИНАМИКА И МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ГОРМОНАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ

Если инициация гормональных эффектов охватывает события, обуславливающие их включение — формирование гормон-рецепторных комплексов, их взаимодействие с акцепторными элементами, образование и накопление внутриклеточных медиаторов и взаимодействие последних с их «рецепторно-акцепторными» структурами, то реализация гормонального эффекта охватывает все последующие процессы вплоть до конечной физиологической и морфологической реакции клеток на гормон. В реализацию инициированных разными гормонами ответов могут включаться практически все (в разной степени и последовательности) узловые пункты клеточного метаболизма: транскрипция, трансляция, химическая модификация синтезированных белков, процессинг и стабильность РНК и белков, проницаемость мембран, накопление макроэргов. Реализация гормональных эффектов — процесс многоступенчатый и разветвленный. Его содержание, объем, лаг-период и длительность определяются в значительной мере своеобразием клеток-мишеней и ведущих механизмов инициации эффектов.

Основные этапы реализации метаболических ответов на гормоны можно условно разделить по времени на начальные, ранние и поздние (Баркер, 1972; Мэйнуоринг, 1977). Они последовательно переходят друг в друга, причем время их развития и биохимическое содержание широко варьируются. Некоторые конечные эффекты могут проявляться уже на начальных этапах реализации — быстрые, или немедленные ответы. Другие конечные эффекты развиваются на ранних или поздних этапах — отставленные, или медленные эффекты. Следовательно, часть реакций на каждом из первых двух этапов либо находит продолжение в последующих, либо обуславливает тот или иной конечный физиологический эффект (рис. 65).

Начальные этапы. Эти этапы включают в себя события, развивающиеся непосредственно вслед за процессами инициации гормо-

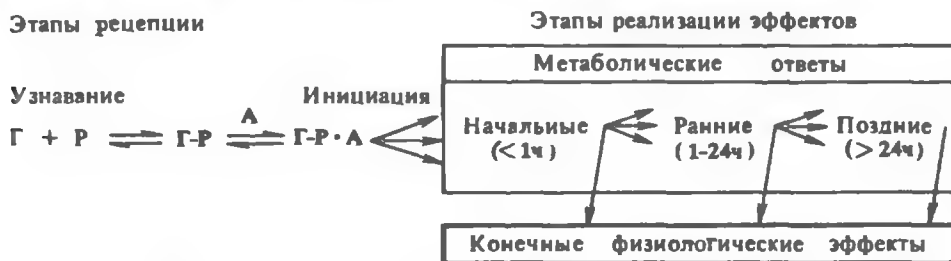


Рис. 65. Основные этапы действия гормона (Г) на клетку:

P_n — рецепторы, A_n — акцепторные участки

нального эффекта. Они проявляются в первые секунды-минуты после начала действия гормонов.

Для многих белково-пептидных гормонов и катехоламинов начальные этапы их биологического действия охватывают главную часть метаболических сдвигов, обуславливающих реализацию немедленных конечных ответов. Такие сдвиги включают в себя, в частности, эффекты ПК, активированных цАМФ, цГМФ, ДАГ, СаМ и стимулирующих множественные процессы фосфорилирования ряда функциональных белков. В качестве примера немедленных ответов в результате гормональной стимуляции фосфорилирования можно привести гипергликемические эффекты глюкагона и адреналина по Ац-пути (рис. 66). Вместе с тем норадреналин, вазопрессин, окситоцин и другие гормоны способны также вызывать быстрый гипергликемический эффект, но по кальциевому пути, через активацию кальцийзависимых ПК и киназы фосфорилазы *b*, отличных от аналогичных цАМФ-зависимых ферментов. Поскольку данный путь реализации гормонального эффекта не требует

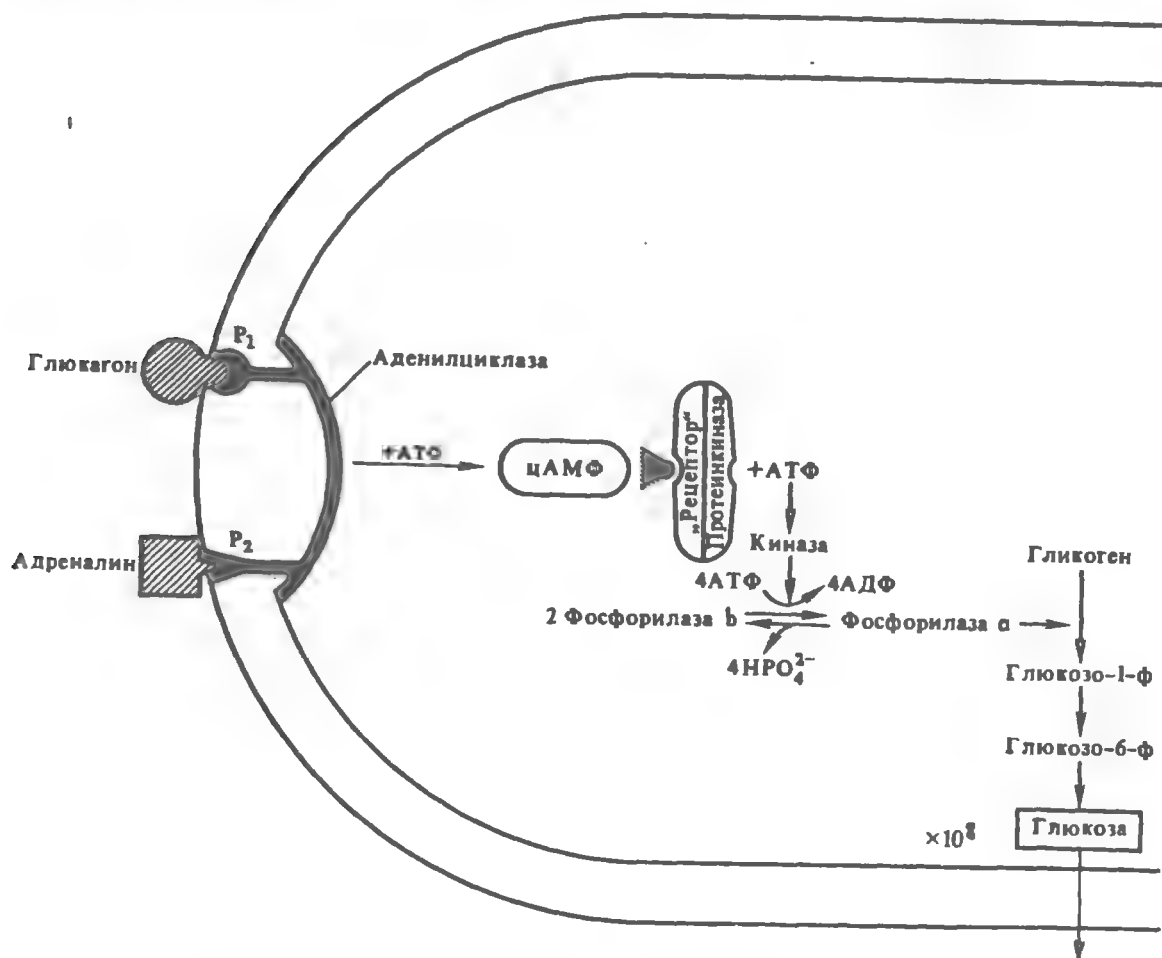


Рис. 66. Аденилциклазный механизм активации гликоген-фосфорилазы в клетке под влиянием глюкагона и адреналина:

P_1, P_2 — рецепторы гормонов, $\times 10^8$ — умножение конечного эффекта гормонами

новообразования белков-ферментов, конечный ответ на действие гормона приближен во времени к его началу. Аналогично гипергликемическому влиянию адреналина и глюкагона быстро реализуются эффекты этих гормонов на липолиз в жировой ткани, печени и уровень жирных кислот в крови. В этом случае быстро активируется триглицеридлипаза.

Несколько более сложным, но также быстрым оказывается действие АКТГ и ЛГ на стероидогенез в регулируемых ими эндокринных железах. Для проявления данных физиологических эффектов необходимо, чтобы цАМФ-зависимая ПК обусловила фосфорилирование и активацию параллельно трех типов белков: некоторых рибосомальных белков, обеспечивающих синтез ключевого белка стероидогенеза; холестеринэстеразы, мобилизующей главный предшественник стероидных гормонов свободный холестерин из его эфиров; киназы фосфорилазы *b*, усиливающей фосфорилазную реакцию и тем самым способствующей образованию глюкозо-6-фосфата и накоплению НАДФН, который необходим на всех этапах стероидогенеза (Юдаев и др., 1976).

Очевидно, также приближена к периоду инициации быстрая реализация действия инсулина и ИРФ на проницаемость плазматических мембран некоторых клеток (миоцитов, адипоцитов, фибробластов, лимфоцитов) к глюкозе и аминокислотам. Эти немедленные эффекты, видимо, обусловлены активацией мембранных ПК, зависящих от тирозинкиназы инсулинового и ИРФ рецепторов. В свою очередь фосфорилированные белки-переносчики глюкозы и аминокислот осуществляют их облегченную диффузию в клетки.

Однако далеко не всегда начальные этапы реализации гормональных эффектов выливаются в немедленный физиологический ответ. Это касается и гормонов, действующих через клеточную поверхность, и особенно гормонов, действующих через ядерный аппарат клетки. Например, влияние АКТГ на гиперплазию коры надпочечников, ЛГ — на гиперплазию гонад, овуляцию и развитие желтого тела или инсулина — на ростовые процессы сильно отставлены во времени от процессов инициации (много часов или даже суток). Эти эффекты так или иначе реализуются через изменения уровней транскрипции и трансляции и наиболее полно проявляются часто при многократном введении гормонов (Корнер, 1967; Хансен, 1970). Отставленные эффекты белково-пептидных гормонов, а также катехоламинов обусловлены, возможно, несколькими механизмами: ПК-зависимым повышением фосфорилирования белков хроматина; прямым действием на геном комплекса цАМФ—регуляторная субъединица ПК, транслоцирующегося в ядро; прямым действием на структуры интернализованных гормонов или их дериватов после ассоциации с особыми внутриклеточными рецепторами (Бирнбаумер, 1980; Северин, 1981;

Холленберг, 1987). Все эти процессы включаются уже на начальных этапах.

Стероидные, тиреоидные и ретиноидные гормоны воспроизводят в основном отставленные конечные эффекты, и начальные реакции при реализации гормонального действия в этих случаях непосредственно не выливаются, как правило, в конечный ответ. Гормон-рецепторные комплексы, взаимодействуя с ГЧЭ, повышают (или ослабляют) матричную активность генов и активность РНК-полимеразных реакций, стимулируют (или ингибируют) синтез множества мРНК и рРНК и в ряде случаев их стабильность. Эти процессы в основной массе растянуты во времени и реализуются в значительной степени на ранних этапах (более 1-го ч) после начала гормональной индукции (см. ниже). Однако отдельные виды мРНК могут накапливаться в клетке и на начальных этапах. Такие быстро-синтезируемые мРНК по крайней мере в некоторых случаях могут быть источником каскадных реакций в регуляции транскрипции (Карлсон, 1964; Болъё и др., 1972; Луз-Митчелл и др., 1989). Согласно «каскадной» концепции, гормон-рецепторный комплекс непосредственно включает транскрипцию только части генов, которые кодируют синтез белков, включающихся в формирование конечного физиологического эффекта. Наряду с этим существуют гены-мишени для комплексов гормон-рецептор, которые кодируют так называемые «ключевые» белки на начальных этапах реализации гормонального эффекта. Эти белки представляют собой факторы-посредники гормонального эффекта. Транслоцируясь в ядро, «ключевые» белки взаимодействуют с регуляторными участками или факторами транскрипции других генов, не являющихся генами-мишенями для гормон-рецепторных комплексов. Реактивные к «ключевым» белкам такие «рекрутные» гены специфически опосредуют (и координируют) ряд конечных эффектов гормона. Следовательно, взаимодействие «ключевых» белков с «рекрутными» генами умножает и организует исходный гормональный эффект (рис. 67). Таким образом, и в случае действия гормонов исходно через геном в реализацию эффекта частично включаются посредники.



Рис. 67. Пути гормональной индукции каскадного синтеза белков стероидами:

Г — гормон, Р — рецептор, мРНК_к — мРНК, непосредственно индуцируемые гормон-рецепторным комплексом и контролирующиеся синтез «ключевых» белков; мРНК_п — мРНК основной массы индуцируемых белков; I, II — этапы включения синтеза белков с различных типов РНК

По поводу каскадного механизма интересные данные получены на личинках насекомых. Так, экдизоны, в частности, действуют на слюнные железы личинок насекомых, секрет которых приклеивает куколку к субстрату. Эти гормоны индуцируют на гигантских (политенных) хромосомах образование вздутий (пуффов), в области которых происходит усиленный синтез РНК. Несколько ранних пуффов образуются через 10–20 мин после начала действия гормонов, обуславливающих быстрый синтез РНК на небольшом числе генов. Оказалось, что конечными продуктами активации ранних пуффов являются регуляторные белки-посредники, которые на протяжении последующих 24 ч индуцируют формирование более 100 поздних пуффов, определяющих синтез многих типов РНК. Аналогичное каскадное усиление первичного эффекта гормон-рецепторного комплекса с помощью белков-посредников в клетке имеет место и у позвоночных. В качестве внутриклеточных белков-посредников целого ряда эффектов, например, эстрогенов могут выступать, в частности, пептидные продукты протоонкогенов типа *C-fos* и *C-myc* — представители суперсемейства рецепторов S/T/A₁, синтезируемые на начальных этапах действия гормонов.

Ранние этапы. Эти этапы охватывают изменения метаболизма в клетке через 1–24 ч (иногда более) после начала действия гормона. Все процессы ранних этапов так или иначе подготовлены начальными. В данном периоде осуществляются наиболее значительные по объему события, приводящие к отставленным конечным эффектам разных гормонов, опосредуемым через транскрипцию и затем трансляцию.

На рассматриваемых этапах может выявляться главная волна усиления (ослабления) синтеза и концентрации различных РНК в клетке с максимумом 2–6 ч после введения гормона (Тата, 1976; Бакстер, 1981). Все это приводит в последующие часы к изменению скорости синтеза и концентрации в клетке гормонзависимых белков. Последние обуславливают реализацию многих физиологических эффектов гормона: отставленные изменения скорости ферментативных реакций; секрецию специфических белков; замедленные сдвиги в проницаемости мембран; образование структурных белков и липидов; гипертрофию клеток, начало их пролиферации и дифференцировки. В частности, именно на ранних этапах глюкокортикоиды стимулируют синтез ряда ферментов трансаминирования и глюконеогенеза в гепатоцитах, вызывают цитостатический и цитолитический эффект в лимфоцитах, обуславливая соответственно лимфопению, тормозят проницаемость мембран ряда типов клеток; СТГ и инсулин стимулируют синтез общего белка в соединительной ткани, печени и мышцах, обуславливая в них анаболический эф-

фект; эстрогены (а также прогестины и глюкокортикоиды) в дифференцированных клетках трубчатых желез яйцеводов оказывают определяющее влияние на синтез и секрецию таких белков белочной оболочки яйца, как овальбумин, кональбумин, овомукоид, лизоцим; те же эстрогены в гепатоцитах яйцекладущих резко стимулируют синтез и секрецию вителлогенинов, входящих в состав яичного желтка и т.д.

На ранних этапах реализации влияний гормонов обеспечиваются не только упомянутые конечные их эффекты, но и подготавливаются следующие, поздние этапы. Среди такого рода подготавливающих процессов особую роль играют синтез некоторых поздних белков-посредников, контролирующих процессы транскрипции, и компонентов мембран эндоплазматического ретикулума (Тата, 1976, 1989). Первые гормонзависимо, регулируя дифференциальную активность генов, определяют возможность митозов и цитодифференцировки. Последние включаются в сборку специализированных ансамблей полисом, необходимых для синтеза специфических белков в дифференцированной (только секреторной) клетке.

Поздние этапы. Эти этапы охватывают процессы, наиболее отставленные во времени от момента введения гормона и развивающиеся через 24—48 ч и более от начала его действия. Наиболее полно поздние события проявляются при многократном введении гормональных соединений (Тата, 1976; Мэйнуоринг, 1977). Данные события обычно связаны с выраженной гормональной индукцией морфогенетических процессов в клетках — пролиферативных и дифференцировочных. Поздние эффекты гормона сводятся к изменению скорости редупликации ДНК и митотического деления клеток-мишеней, устойчивым изменениям дифференциальной активности генов и формированию фенотипа зрелых клеток. Все морфогенетические процессы реализуются, если подготавливающие их начальные и ранние реакции на гормон достигают определенного уровня. Это происходит чаще всего при непрерывном присутствии гормона в клетке на всех этапах его действия. По-видимому, важную роль в развитии процессов пролиферации и дифференцировки играют наряду с самими гормонами их белки-посредники и гормонзависимые белки-организаторы, требующие также для реализации своего действия длительного пребывания гормонов в клетках-мишенях.

Среди известных процессов, протекающих на поздних этапах, следует назвать изменение уровня синтеза регуляторного ядерного белка «расплетазы», способствующего расплетанию двойной спирали ДНК и специфически активирующего репликативную 8–9S-форму ДНК-полимеразы; тканеспецифическое увеличение активности упо-

мянутой формы ДНК-полимеразы; повышение активности тимидинкиназы; ускорение синтеза ДНК в ядре; изменение скорости метилирования остатков цитозина в ДНК. В это же время завершаются формирование мембран цитоплазматического ретикулума и сборка особых ансамблей полисом, характерных для дифференцированной секреторной клетки.

В некоторых типах клеток-мишеней только в поздние сроки полностью восстанавливается исходная, нормальная чувствительность клетки к гормону после временной ее десенситизации в рецепторном цикле.

ПЕРМИССИВНЫЕ (СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ, ПОТЕНЦИРУЮЩИЕ) ЭФФЕКТЫ ГОРМОНОВ

До сих пор рассмотрены самостоятельные влияния гормонов на клетки-мишени. В рассмотренных вариантах каждый гормон сам с вовлечением внутриклеточных посредников или без них, но без подключения других информонов дозозависимо вызывает совокупность специфических ответов в регулируемых клетках. Вместе с тем большую роль в эндокринной регуляции играют процессы взаимного влияния одних гормонов на другие в процессах инициации и реализации данной группы гормонзависимых эффектов. Остановимся на такой форме взаимодействий гормонов, которую обозначают как пермиссивные (обуславливающие, позволяющие), или сенсibiliзирующие, потенцирующие эффекты (Ингл, 1951). Пермиссивными называют такие влияния, когда одни гормоны (в недействующих концентрациях для данной группы процессов) разрешают или резко усиливают дозозависимое действие других гормонов на те же процессы. В частности, катехоламины через Ац-механизм обратимо стимулируют гликогенолиз в печени и липолиз в адипоцитах. Однако эффект этих гормонов не воспроизводится у адреналэктомированных животных. Введение же кортизола, вообще не влияющего на фосфоорилазную реакцию и в дозе подпороговой для липолиза, восстанавливает гликогенолитический и липолитический эффекты катехоламинов. В свою очередь катехоламины потенцируют эффект глюкокортикоидов (Ченг и др., 1980). Механизмы этих взаимнопотенцирующих эффектов рассмотрены выше. Уже упоминалось также, что эстрогены — сенсibiliзаторы регуляторных эффектов многих гормонов благодаря их стимулирующему действию на уровень рецепторов этих гормонов. По той же причине тиреоидные гормоны потенцируют регуляторные эффекты эстрогенов и катехоламинов (Бакстер, 1980).

Оказалось, что перmissive влияния могут играть существенную роль в реализации не только регуляторных, но и программирующих эффектов гормонов. Так, установлено, что для некоторых программирующих эффектов андрогенов на функции печени необходимо потенцирующее действие подпороговых концентраций СТГ. Интересно, что подпороговые концентрации андрогенов, наоборот, «запрещают» обратимое действие СТГ на те же процессы (Смирнова и др., 1989–1991).

ОПОСРЕДОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ НА КЛЕТКИ

И самостоятельные и перmissive эффекты гормонов — прямые внеклеточные эффекты для клеток-мишеней. Однако в системе эндокринной регуляции важное значение имеет опосредование эффектов гормонов другими межклеточными сигнальными веществами. Данный гормон, непосредственно действуя на группу клеток, может воспроизводить в ней два ряда эффектов: одни замыкаются на регуляции процессов в самих клетках-мишенях; другие обуславливают продукцию в этих клетках межклеточных медиаторов, передающих эффект гормона на другие клеточные популяции. Такие варианты гормонального контроля уже подробно разбирались нами при рассмотрении функциональных систем гипоталамические рилизинг-факторы — тропные гормоны гипофиза — гормоны периферических желез. В этих субординационных системах каждое последующее звено межклеточно опосредует эффект предыдущего с помощью соответствующего типа гормонов. Однако межклеточная трансдукция сигнала в эндокринной регуляции далеко выходит за рамки представленного классического примера. Так, многие гормоны, действующие с поверхности клеток-мишеней, стимулируют в этих клетках синтез и секрецию простагландинов, предназначенных в основном на экспорт. Эти ауто- и паракринные факторы, выходя из образующих их клеток, с одной стороны, могут действовать снова на те же клетки с поверхности, через собственные рецепторы, усиливая некоторые группы исходных гормональных эффектов, с другой — действовать тем же путем, но на соседние популяции клеток, обеспечивая иррадиацию эффекта гормона. Подобно этому, пептидные факторы роста паракринным путем через их рецепторы опосредуют некоторые эффекты эстрогенов и трийодтиронина. Указанные факторы паракринно действуют на исходную и другие популяции клеток; среди последних могут быть как клетки-мишени,

так и немишени для самого гормона. В последнем случае ростовые факторы — полные межклеточные медиаторы гормонального эффекта, так как без них гормон был бы вообще неэффективен. Накоплено множество фактов о важной физиологической роли и широком распространении не прямых влияний гормонов, их действия на клетки, ткани и органы с помощью межклеточных медиаторов по каскадному принципу (Ашмарин, Каменская, 1988).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во втором разделе книги представлены и проанализированы современные данные о биосинтезе и секреции гормонов, путях регуляции и саморегуляции функций эндокринных желез, циркуляторном транспорте гормонов, их периферическом метаболизме и, наконец, избирательном действии гормонов на реагирующие клетки. Показано, что каждая целостная эндокринная функция включает в себя в качестве составляющих звеньев все перечисленные, тесно взаимосвязанные процессы в присущей ей специфической форме организации. Таким образом, каждая эндокринная функция складывается в единую функциональную систему качественно своеобразных биохимических процессов, необходимых для ее полноценной реализации. При этом системообразующую роль в организации эндокринной функции играет секретируемый эндокринной железой гормон и распознающий его циторецептор клеток-мишеней. В этом разделе подробно рассмотрены новейшие представления о путях и молекулярных механизмах инициации и реализации гормональных эффектов в клетках-мишенях.

Также показано, что взаимодействие разных эндокринных функций осуществляется на уровне любого из их звеньев.

Раздел III

ГОРМОНАЛЬНАЯ КООРДИНАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

В этом разделе книги изложены вопросы о роли гормонов в координации процессов самостановления (роста и развития), самовоспроизведения (размножения) и самоподдержания (адаптации) — трех фундаментальных функций целого организма.

ГЛАВА 9

ГОРМОНАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ ПРОЦЕССОВ РОСТА

Важнейшей стороной онтогенеза организма являются процессы его роста. Их сущность сводится к закономерному увеличению размеров тела и его клеточной массы до пределов, строго установленных генетически для взрослой особи каждого вида. Ростовые процессы в конечном итоге обеспечивают оптимальное усиление всех функций организма, необходимое для полноценного существования. Эта количественная сторона онтогенеза у многоклеточных определяется координированным увеличением размеров и числа функционирующих клеток, из которых складываются различные органы и ткани целого организма. В основе увеличения размеров каждой клетки и их числа лежат ускоренный по сравнению с нерастущими тканями синтез ДНК, РНК, белка и повышенная частота митозов.

Одним из важнейших интегральных показателей интенсивности синтеза белка в организме (анаболических процессов) является азотистый баланс — соотношение количеств потребляемого с пищей и выводимого из организма азота за единицу времени. При высоком

уровне анаболизма, имеющем место во время роста, выявляется положительный азотистый баланс, т.е. задержка азота. Во взрослом организме, когда процессы синтеза белка равны по скорости процессам его распада (катаболические процессы), азотистый баланс становится нулевым. Вместе с тем собственно ростовые процессы не тождественны, очевидно, анаболическим, хотя и включают их в себя.

У позвоночных животных ведущую роль в формировании общих размеров туловища играет рост скелета. Именно величина и форма скелета определяют продольные (линейные) и отчасти поперечные размеры тела животного. В процессе онтогенеза позвоночных рост костно-хрящевого аппарата координирован с синхронным или асинхронным увеличением размеров и массы мягких тканей.

Способность к росту и размножению есть биологически заданное (имманентное) свойство клеток, причем потенциально она очень велика. Вместе с тем индивидуальная тенденция клеток к почти неограниченному росту и размножению в условиях существования целого многоклеточного организма достаточно жестко контролируется рядом межклеточных взаимодействий. В результате интенсивность и длительность роста тканей, органов и всего организма на каждом этапе морфогенеза оказывается специфически зависимой от соотношения многих регуляторных факторов, количественно и качественно варьирующихся у разных видов.

Говоря о регуляции интенсивности и времени протекания ростовых процессов, следует отметить, что они контролируются рядом внутренних и внешних факторов. К внутренним регуляторам, в частности, относятся гормоны, местные тканеспецифические и другие факторы саморегуляции ростовых процессов (Баллоу, 1965, 1967; Вейсс, 1966, 1971; Васильев, Гельфанд, 1973).

Из внешних факторов, оказывающих определенное влияние на рост и белковый обмен, следует назвать условия питания, физическую и нервную нагрузки, климатические факторы, уровни фоновой радиоактивности среды, концентрацию кислорода в воздухе. Влияние внешних факторов на рост и анаболические процессы реализуется через нервную и эндокринную системы.

РОЛЬ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА

Среди гормонов СТГ принадлежит особое место в системной регуляции ростовых процессов в организме позвоночных. Одна из главных функций этого гипофизарного гормона — стимулирующее влияние на линейный рост, общие размеры тела, его массу, размеры и массу отдельных органов. При этом роль СТГ в регуляции

ростовых и анаболических процессов у большинства изученных видов позвоночных определяющая: гипофизэктомия животных на ранних этапах их постэмбрионального онтогенеза почти полностью приостанавливает рост и увеличение массы тела и даже снижает величину последней; введение же гипофизэктомированным животным препаратов гормона дозозависимо стимулирует и полностью восстанавливает их интенсивность (Ивенс и др., 1921, 1945). У интактных растущих животных СТГ также значительно усиливает рост тела (сомы), увеличивает его массу и вызывает повышение задержки азота (рис. 68). Отсюда и происхождение названий данного гормо-

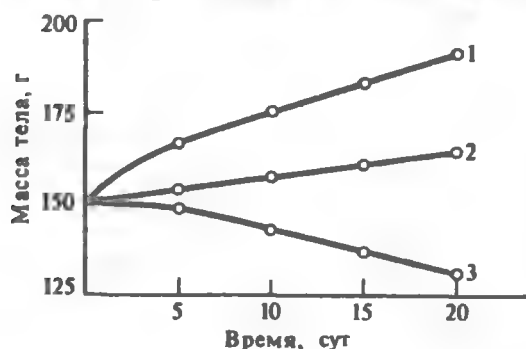


Рис. 68. Влияние СТГ на динамику массы тела крысы:

1 — гипофизэктомированные, ежедневно получающие 1 мг препарата бычьего СТГ, 2 — интактные, 3 — гипофизэктомированные

на. Единственный известный вид животных, у которого СТГ секретируется аденогипофизом, но не влияет на рост и массу тела, — это морская свинка (Нобил, Хотчкисс, 1964). У остальных же видов СТГ — главный, хотя и далеко не единственный, гормональный регулятор ростовых и анаболических процессов.

Гормон роста у человека и животных начинает секретироваться гипофизом уже в первой трети эмбрионального развития (Кэплэн, Грумбах, 1962; Пронина и др., 1972). У плода человека концентрация СТГ в крови резко нарастает с 12-й до 16-й недели и держится на очень высоком уровне до 32-й недели. В это время содержание гормона в крови плода примерно в 40 раз превышает его уровень в крови взрослого человека. Однако перед родами концентрация СТГ постепенно снижается примерно в 10 раз. В раннем постнатальном периоде онтогенеза скорость секреции гормона гипофизом приближается к величинам, близким к базальному уровню секреции гормона у взрослого человека (Ларон, 1966).

Известно, что ростовая активность гормона у эмбриона и на ранних этапах постэмбрионального развития невелика. В эти периоды онтогенеза, характеризующиеся наибольшей интенсивностью ростовых процессов, последние лишь на 20% зависят от функций гипофиза (Жост, 1966). В указанные периоды СТГ выполняет в организме, по-видимому, не столько ростовые, сколько адаптативные функции (см. гл. 12). Его участие в ростовых процессах наиболее полно проявляется позднее, в фазе их вторич-

ного подъема, происходящего на фоне стабилизации интенсивности роста.

При СТГ-продуцирующих опухолях гипофиза у человека в раннем детском возрасте развивается заболевание, известное под названием гигантизм, для которого характерно значительное пропорциональное увеличение роста и массы тела за счет увеличения массы костей, мышц, внутренних органов. Признаки гигантизма могут быть смоделированы в эксперименте у животных длительным введением ювенильным животным препаратов СТГ (Ивенс, 1935). Кроме того, линии гигантских животных могут быть получены с помощью введения в зиготу гена СТГ, в результате которого этот ген экспрессируется во многих тканях организма. Таким образом была получена трансгенная линия гигантских мышей, достигавших размеров крыс (Палмитер и др., 1986). В позднем детском или раннем юношеском возрасте, когда зоны роста многих костей уже закрыты, развивается другой тип патологии роста — акромегалия. Она проявляется в неравномерном разрастании костного скелета (непропорциональном увеличении нижней челюсти, надбровных дуг, кистей рук и стоп), хрящей (носа, ушных раковин), фиброзной ткани (в суставах), некоторых мышц (языка). Однако акромегалия обусловлена не столько нарушениями секреции СТГ, сколько увеличением продукции его тканевого посредника соматомедина С (инсулиноподобного фактора роста I — см. ниже).

В случае недостаточности СТГ в организме ребенка развивается обратная форма патологии ростовых процессов — гипофизарная карликовость (лилипутизм, гипофизарный нанизм). Рост и масса у таких больных могут быть почти вдвое меньше, чем у здоровых людей. Хорошо изучены также некоторые мутантные линии мышей, характеризующиеся наследственным карликовым ростом. У карликовых мышей таких линий (линии Snell dW/dW и Ames df/df) продукция ростового гормона снижена в 1000 раз, что связано с почти полным отсутствием в их гипофизе соматотрофов. Трансплантация карликовым особям гипофизов от мышей диких линий или многократное введение СТГ вызывают нормализацию ростовых процессов (Хадорн, 1955).

Интересно, что далеко не всегда интенсивность роста и увеличения массы тела определяются уровнем гипофизарной продукции гормона и концентрации его в крови. Очевидно, интенсивность ростовых процессов в значительной мере зависит и от реактивности тканей к гормону.

В растущем организме позвоночных наиболее чувствительна к действию соматотропина хрящевая ткань и прежде всего хрящи,

расположенные в эпифизарной области трубчатых костей. Именно хрящевые зоны и обуславливают рост костей и всего скелета в длину. При оссификации активных хрящевых зон рост костей постепенно прекращается. СТГ стимулирует хондриогенез в зонах роста костей, усиливая пролиферативные процессы в хрящевой ткани и синтез в ней ряда структурных белков (в частности, коллагена) и мукополисахаридов (например, хондроитинсульфата). После закрытия активных центров в хрящевых зонах они становятся нечувствительными к гормону.

Помимо стимулирующего влияния на интенсивность увеличения размеров хрящей и костей гормон роста вызывает увеличение размеров и мягких соединительных тканей (фиброзных сумок и синовиальных оболочек суставов, связок, кожи). Гормон усиливает в них пролиферацию фибробластов, способствуя переходу клеток из периода G_1 в период S (синтез ДНК) митотического цикла, и образование фибробластами коллагена (точнее, проколлагена) и хондроитинсульфата — характерных компонентов межучного вещества соединительной ткани. Введение СТГ оказывает сильное стимулирующее действие на синтез белков, и в частности контрактных белков в скелетных и гладких мышцах, вызывая их гипертрофию. Кроме того, гормон роста — стимулятор синтеза белка и пролиферативных процессов во внутренних паренхиматозных органах — в печени, почках, селезенке, ряде желез.

СТГ стимулирует синтез белка в мышцах, мягких соединительных тканях и паренхиматозных органах не только у растущих, но и у взрослых животных. Однако если у растущих животных стимулирующий эффект гормона на анаболические процессы в тканях сочетается с сильным митогенным эффектом, то в тканях взрослых животных анаболический эффект СТГ преобладает над митогенным.

Еще одним интересным свойством гормона роста является его действие на тимус — тимотропный эффект (Соркин, 1971). В растущем организме, когда тимус еще не начал подвергаться возрастной инволюции, СТГ способен вызывать гипертрофию и гиперплазию лимфоидной ткани этого органа и стимулировать иммуногенез. Влияние гормона на иммунные процессы является в значительной степени опосредованным эффектом, обусловленным действием СТГ на тимус, в котором формируются Т-лимфоциты, а также гормоны тимозины и тимопоэтины, регулирующие дифференцировку Т-клеток и образование антител. Если животных тимэктомировать, стимуляция антителообразования гормоном роста резко тормозится. Однако некоторое усиливающее действие СТГ на иммун-

ные процессы у тимэктомированных растущих и интактных взрослых животных все же сохраняется, так как гормон, по-видимому, способен осуществлять регуляцию роста лимфатических желез, лимфопоеза в красном костном мозге и антителообразования не только через тимус. Имеющиеся данные позволяют считать, что СТГ способен влиять и на иные гемопоэтические функции костного мозга — образование других типов клеток лейкоцитарного ряда, а также эритроцитов. Не исключено, что регуляция эритропоеза СТГ осуществляется посредством стимуляции секреции особого гормона эритропоэтина.

Были предприняты многочисленные попытки подойти к раскрытию молекулярных механизмов регулирующего действия СТГ на анаболические и ростовые процессы в различных тканях. Наиболее подробно, хотя и далеко не полно, некоторые механизмы действия гормона изучены в скелетных мышцах, печени и хрящевой ткани.

Показано, что после однократного внутривенного введения СТГ (100–500 мкг) в *скелетных мышцах* молодых гипопизэктомированных животных довольно быстро начинается усиление белкового синтеза. Уже через 30 минут отмечается повышение включения меченых аминокислот в мышечные белки и, в частности, в белки актомнозинового комплекса. Скорость белкового синтеза достигает максимума приблизительно через 2–3 ч после инъекции гормона, продолжает оставаться повышенной в течение многих часов и возвращается к исходному уровню только через 24 ч. Аналогичная динамика действия СТГ может выявляться и в опытах *in vitro*, однако выраженность эффектов гормона в этом варианте экспериментов бывает значительно меньшей, чем при введении его в организм, и они проявляются под влиянием сверхфизиологических концентраций гормона (0,1–0,2 моль/л). Стимулирующий эффект СТГ на белковый синтез в мышечной ткани, видимо, обусловлен несколькими механизмами. К начальным механизмам относится стимулирующее действие на транспорт аминокислот и глюкозы через плазматические мембраны мышечных клеток, осуществляемый с помощью специальных транспортных белков плазматических мембран, концентрация и свойства которых ограничивают переход веществ внутрь клетки. Впервые облегчающее действие гормонов на проникновение аминокислот и глюкозы в мышечную ткань было выявлено для инсулина (Левин, 1949, 1955; Рандл и др., 1958). Поэтому аналогичный эффект СТГ на ускорение транспортных процессов называют инсулиноподобным. Он выявляется уже через 30 мин после начала действия гормона, остается на повышен-

ном уровне 2–3 ч и затем быстро снижается до базальных величин. После этого транспортные механизмы надолго становятся рефрактерными по отношению к действию СТГ вследствие инактивации рецепторов ростовых факторов. Очевидно, увеличение поступления аминокислот в мышечные клетки на начальных этапах действия гормона обеспечивает процессы синтеза белка строительным материалом.

Одновременно со стимуляцией транспортных процессов СТГ усиливает процессы трансляции в рибосомах. Считается, что эта сторона действия гормона, по крайней мере на начальных и ранних этапах, не связана с увеличением синтеза РНК. Вместе с тем на более поздних этапах действия однократно введенного СТГ (через 10–18 ч) в мышцах усиливается и синтез различных видов РНК, причем в наибольшей степени рибосомальной. По-видимому, увеличение числа рибосом на этих этапах также вносит свой вклад в усиление общего синтеза белка. При повторных инъекциях СТГ молодым гипофизэктомизированным животным наряду с усилением синтеза белка и разных видов РНК у них усиливается и синтез ДНК, отражающий, вероятно, увеличение числа ядер в поперечнополосатых мышечных клетках (Костайо, 1976; Тата, 1980).

В печени СТГ в опытах *in vivo* и *in vitro* (в меньшей степени) способен усиливать синтез белка уже через 30 мин после внутривенной инъекции или введения в инкубационную среду. Затем, после некоторого спада, белковый синтез через 7–8 ч начинает еще более возрастать, достигает максимума через 10–15 ч и поддерживается на высоком уровне в течение многих часов. Высокий уровень синтеза белка в печеночных клетках может сохраняться длительное время при повторных инъекциях гормона (Корнер, 1965; Уинделл, Тата, 1966).

Так как транспорт аминокислот в клетки печени не лимитирован (или мало лимитирован) специальными мембранными факторами и происходит главным образом по градиенту концентрации, то эффект ростового гормона на синтез белка в этих клетках почти не связан с аминокислотным транспортом. Из возможных механизмов стимулирующего действия гормона на белковый синтез в печени известны фосфорилирование белков рибосом и хроматина; раннее, устойчивое усиление синтеза рРНК; увеличение числа рибосом и пролиферация мембран эндоплазматического ретикулума. Видимо, принципиально важной стороной действия СТГ на печень является специфическая стимуляция продукции печеночными клетками особых гормональных соединений — соматомединов и, возможно, дру-

гих факторов, опосредующих многие эффекты СТГ и, в частности, его эффекты на рост костно-хрящевого аппарата.

Ведущую роль в процессах роста в организме позвоночных играют гипертрофия и гиперплазия *хрящевой ткани*, зависящие от СТГ. Показано, что уже однократное введение препаратов гормона гипофизэктомированным растущим животным значительно усиливает в хрящевых клетках синтез РНК и белка (Салмон, Дю Валь, 1970). После однократной инъекции СТГ происходит выраженная стимуляция процесса включения меченого сульфата $^{35}\text{SO}_4^{2-}$ в мукополисахариды (глюкозоаминогликаны) хряща и прежде всего в хондроитин, а также превращение пролина в типичную для коллагена аминокислоту оксипролин. При многократном введении гормона происходит усиление синтеза ДНК и пролиферация хрящевых клеточных элементов (Дауэдэй и др., 1966, 1972). Вместе с тем все эти эффекты на хондриогенез выявляются в опытах *in vivo*.

СТГ — гормон широкого спектра действия, его физиологическая роль не ограничивается влиянием на ростовые и анаболические процессы. Гормон принимает также активное участие в регуляции углеводного и жирового обменов. Секреция СТГ передней долей гипофиза находится под двойным контролем гипоталамуса: она усиливается СРФ и тормозится СИФ. Секреция же обоих гипоталамических РФ, а следовательно, и СТГ, модулируется рядом внешних и внутренних влияний. Так, у большинства изученных видов секреция СРФ и СТГ усиливается, а СИФ тормозится под действием всевозможных факторов внешней среды — нервной и мышечной нагрузок, травмы, охлаждения, перегрева и т.д. По-видимому, эта реакция играет важную роль в формировании процессов адаптации к различным воздействиям (Селье, 1952; Шелк, 1970). Лишь у крысы различные раздражители не усиливают секрецию СТГ.

Для секреции СТГ, как и других гормонов, присущ волнообразный характер (паттерн) секреции, зависящий в данном случае от ритмической деятельности гипоталамо-гипофизарной системы. Этот паттерн дифференцирован по полу (см. ниже). Вероятно, при адаптивных реакциях он смещается в сторону женского типа.

Из внутренних факторов на секрецию гормона оказывают стимулирующее влияние увеличение концентрации аминокислот в крови, повышение уровня плазменного инсулина, F, B, T₃, T₄ и гипогликемия. Эти факторы участвуют в регуляции и саморегуляции белкового, углеводного и жирового обменов.

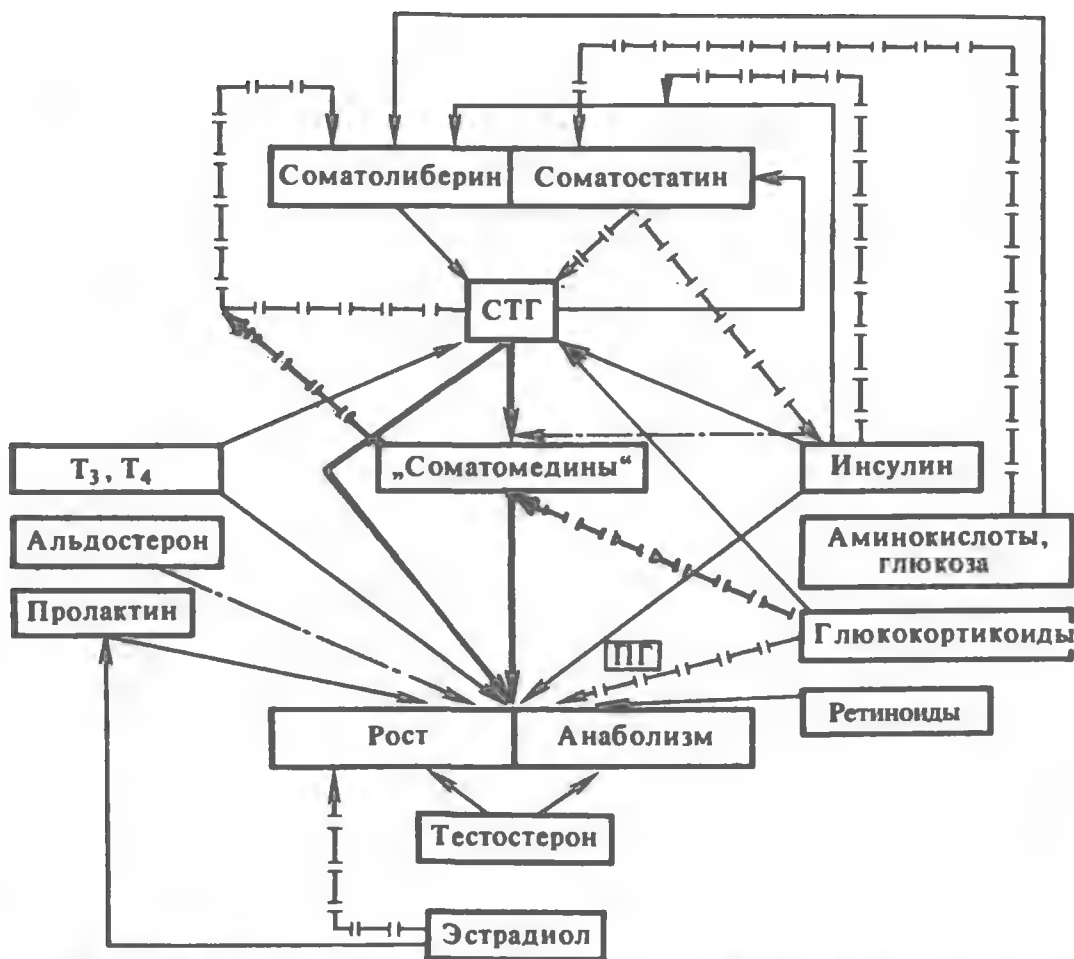


Рис. 69. Мультигормональный контроль ростовых и анаболических процессов у позвоночных:

сплошными стрелками обозначены стимулирующие эффекты, прерывистыми — тормозящие, штрихпунктирными — перmissive.

Действие СТГ на ростовые и анаболические процессы тесно связано с регулируемыми влияниями ряда других гормонов и гистогормонов (рис. 69).

РОЛЬ «СОМАТОМЕДИНОВ»

Большинство физиологических эффектов СТГ наилучшим образом проявляется при введении гормона в организм. В опытах же *in vitro* СТГ либо вообще не оказывает действия, либо обнаруживает активность лишь в сверхфизиологических концентрациях. Так, если в среду, в которой инкубируются хрящевые фрагменты, ввести гормон роста в физиологических концентрациях, он не способен усиливать их рост и сульфирование. Если же в инкубационную среду ввести сыворотку крови от интактных, но не гипофизэктомированных животных, вместо или вместе с СТГ, она стимулирует рост

и сульфирование инкубируемой хрящевой ткани. Из приведенных данных было сделано заключение, что в крови содержатся особые факторы, обуславливающие эффекты СТГ (Дауэдэй и др., 1959; Альмквист, 1960). Впоследствии было установлено, что сывороточные факторы способны обуславливать эффекты СТГ и на другие зависящие от него процессы — синтез РНК, белка и ДНК, его инсулиноподобный и липолитический эффекты — в фибробластах, миоцитах, лимфоцитах и липоцитах. Поскольку выявленные сывороточные факторы обуславливают и, возможно, опосредуют эффекты СТГ, они были названы «соматомединами» (Дауэдэй и др., 1972; Утне, 1973).

После длительных поисков было установлено, что главным и истинным соматомедином является соматомедин С (ИРФ-I). Этот белок (см. гл. 3), секретируемый печенью в кровь и рядом других органов паракринно, в значительной мере обуславливает ростовые, а также в некоторой степени инсулиноподобные влияния СТГ в постэмбриональном онтогенезе. Уровень ИРФ в крови и разных тканях дозозависимо повышается под действием СТГ. Вместе с тем соматомедин С по механизму отрицательной обратной связи дозозависимо тормозит продукцию гормона роста на гипоталамо-гипофизном уровне. Выделенные ранее из сыворотки другие типы соматомединов (А и В) оказались экспериментальными артефактами (Хюмбель, 1984; Ван Вик, 1984). Вместе с тем родственный соматомедину (ИРФ-I) фактор ИРФ-II, обладающий теми же видами собственной биологической активности с преобладанием инсулиноподобного и липолитического эффектов, действительно секретируется различными тканями, но главным образом в эмбриогенезе, и обуславливает регуляторные эффекты ХСМ. ИРФ-I, как уже говорилось, пермиссирующий эффекты СТГ, обладает в большей степени собственной ростовой, чем инсулиноподобной и липолитической активностью. ИРФ-I, очевидно, не только буквально опосредует периферические эффекты СТГ, но прежде всего резко их потенцирует.

Считается, что действие СТГ так или иначе опосредуется не только ИРФ-I, но и отчасти такими гистогормонами, как факторы роста нервов, эпидермиса, тромбоцитов, а также тимозинами, ПГ и др. По-видимому, все факторы, участвующие в реализации эффектов СТГ, могут быть условно названы «соматомединами». При этом ростовые эффекты многих «соматомединов» функционально взаимосвязаны (Ван Вик, 1984). Без «соматомединов» в физиологических условиях большинство регуляторных влияний СТГ практически не реализуется. Не исключено, однако, что некоторые эффекты

гормона роста опосредуются не только указанными «соматомединами», но и отщепляемыми в реагирующих тканях активными фрагментами самого СТГ (Сингх и др., 1974; Панков, Булатов, 1985). Такие отщепляемые фрагменты, обладающие дискретной ростовой, жиромобилизующей, инсулиноподобной и другими видами активности целой молекулы гормона также могут считаться своеобразными «соматомединами». Вместе с тем следует подчеркнуть, что реализация регуляторных влияний СТГ в разных тканях-мишенях требует исходного взаимодействия самого гормона с его рецепторами.

ВЛИЯНИЕ ДРУГИХ ГОРМОНОВ

Функционирование СТГ-системы гормонов в значительной степени сопряжено с активностью многих эндокринных желез, создающих на разных уровнях оптимальную ситуацию для проявления физиологического действия данной системы гормонов (Никитин, 1976; Федотов и др., 1979).

Инсулин. Важное место в регуляции процессов роста и прежде всего синтеза белка в различных органах принадлежит инсулину. Этот гормон островкового аппарата поджелудочной железы обладает широким спектром действия на метаболизм и является, в частности, стимулятором белкового синтеза на разных уровнях в мышцах, печени, почках, мягких соединительных тканях. Кроме того, он может при длительном действии стимулировать синтез ДНК и митозы в клетках соединительной ткани, ускоряя вхождение их в S-фазу клеточного цикла (Корнер, 1965; Федотов и др., 1976). Все эти эффекты гормон способен вызывать у интактных и гипопитуитаризированных животных, а также в опытах *in vitro*. Механизмы и пути действия инсулина на реагирующие клетки в общем сходны с эффектами различных соматомединов или больших концентраций СТГ. Инсулин на первых этапах регулирует по крайней мере две стадии белкового синтеза: ускоряет транспорт аминокислот через мембраны (в мышцах) и стимулирует процессы трансляции в рибосомах, а также синтез рРНК и ряда мРНК в ядре (в мышцах, печени, почках, соединительной ткани). По-видимому, соматомедины и инсулин способны взаимодействовать в некоторых клетках с одними и теми же рецепторами. Инсулин (и СТГ) усиливает ростовые эффекты ПГФ_{2α} на фибробласты (Рудланд, Де Аусиа, 1979).

Возможно, инсулин способен оказывать определенное стимулирующее действие и на линейный рост организма. Так, длительное введение больших доз гормона молодым гипопитуитаризированным

животным вызывает у них некоторую интенсификацию роста эпифизарных хрящей. Однако этот эффект инсулина значительно слабее, чем эффект СТГ — соматомединов. Вместе с тем стимулирующее влияние СТГ и его посредников на линейный рост и прибавку в массе тела молодых животных может заметно снижаться при нарушении деятельности инсулярного аппарата (Лейтес и др., 1960; Асето и др., 1967). Предполагается, что инсулин не только сам усиливает анаболические процессы, но и способствует реализации эффектов СТГ и «соматомединов» на различные периферические ткани. Кроме того, инсулин, как уже отмечалось, может усиливать продукцию СТГ гипофизом, стимулируя секрецию соматолиберина и ослабляя секрецию соматостатина гипоталамусом. СТГ же, в свою очередь, может усиливать секрецию инсулина. В то же время соматостатин гипоталамуса и островкового аппарата — сильный ингибитор секреции СТГ и инсулина. Таким образом, в плане регуляции белкового обмена и ростовых процессов СТГ — «соматомедины» и инсулин — синергисты, периферические эффекты и механизмы контроля секреции которых взаимосвязаны (см. рис. 69).

Кортикостероиды. Значительное влияние на процессы роста и синтеза белка могут оказывать *минералокортикоиды*. Показано, что у адреналэктомированных животных ростовой и анаболический эффекты СТГ резко снижены (Селье, 1950, 1967). Введение адреналэктомированным крысам минералокортикоидов (альдостерона или дезоксикортикостерон-ацетата) и 1 %-ного раствора NaCl совместно с СТГ полностью восстанавливает ростовые и анаболические эффекты последнего. Кроме того, большие, сверхфизиологические дозы минералокортикоидов при многократном введении в сочетании с высокосолевой диетой способны сами по себе усиливать анаболические процессы. Возможно, что анаболическое действие этих гормонов обусловлено стимуляцией деятельности Na^+ -, K^+ -зависимой АТФазы в клетках и повышением внутриклеточной концентрации K^+ , который усиливает синтез белка в рибосомах. Видимо, альдостерон действует на ростовые и анаболические процессы главным образом пермиссивно по отношению к СТГ — соматомединам и инсулину, т.е. обуславливая возможность проявления эффектов этих гормонов на регулируемые клетки (см. рис. 69).

Глюкокортикоиды в отношении ростовых и анаболических процессов в целом организме являются антагонистами СТГ. Одновременное введение больших доз глюкокортикоидов с СТГ может почти полностью затормозить ростовой эффект последнего (Селье, 1950, 1967). Кроме того, введение 3–5 мг глюкокортикоидов и само по себе тормозит ростовые процессы и синтез белка в ряде тканей.

Показано, что F и его аналоги в опытах *in vivo* и *in vitro* могут в определенных дозах значительно ингибировать синтез белка и рост клеток в лимфоидной ткани, хрящах, костях, мягких соединительных тканях, эпителиальных клетках и мышцах (Селье, 1936; Дауэр-ти, Уайт, 1945).

Необходимо подчеркнуть, что в основе катаболического действия глюкокортикоидов лежит прежде всего торможение синтеза белка, а не стимуляция его распада. Катаболический, цитостатический, а также цитолитический эффекты глюкокортикоидов реализуются на уровне транскрипции (Мунк и др., 1976; Томпсон и др., 1989). При этом Г-Р могут прямо тормозить соответствующие гены-мишени, но могут и стимулировать синтез мРНК белков-ингибиторов, блокирующих также на разных уровнях окислительные процессы, образование энергии и синтез белка.

Глюкокортикоиды в печени в отличие от других органов в широком диапазоне концентраций вызывают анаболический эффект (Кларк, 1953; Юдаев и др., 1957). Индуцируя синтез суммарного белка и, в частности, многих ферментов аминокислотного и углеводного обмена, F или его аналоги увеличивают размеры, а также массу печени. Глюкокортикоиды вызывают индукцию синтеза структурных и функциональных белков в печеночных клетках, прежде всего стимулируя биосинтез мРНК и рРНК в их ядрах.

По мнению некоторых авторов (Томкинс и др., 1965, 1968), анаболический эффект глюкокортикоидов в печени и их катаболический эффект в лимфоидной и других тканях взаимосвязаны. Предполагается, что F, усиливая в печени процессы трансаминирования, стимулирует образование в ней глутамата, который секретируется в кровь, тормозит в лимфоидной и других тканях синтез белка и усиливает прямое действие в них гормона. Вместе с тем торможение синтеза белка и некротические процессы, вызываемые F и глутаматом, обеспечивают печень аминокислотным строительным материалом и тем самым способствуют анаболическому эффекту F. Показано, что малые дозы глюкокортикоидов (0,5 мг) в опытах *in vivo* или низкие концентрации гормонов (10^{-8} моль/л) в опытах *in vitro* могут стимулировать ростовые и анаболические процессы не только в печени, но и в соединительнотканых структурах, в то время как большие дозы гормонов эти процессы подавляют (Розен и др., 1962). Высокие концентрации глюкокортикоидов во всех тканях вызывают снижение синтеза ДНК (Томпсон, Липмэн, 1974). По-видимому, физиологически важно, что катаболические гормоны — глюкокортикоиды — индуцируют при некоторых условиях синтез анаболического гормона — СТГ (Бакстер, 1978).

Тиреоидные гормоны могут оказывать существенное влияние на интенсивность роста. Так, у людей при разных формах недостаточности щитовидной железы, возникшей в детстве, закономерно отмечается карликовый рост и снижение интенсивности синтеза белка. Тиреоидэктомия млекопитающих и птиц на ранних этапах онтогенеза вызывает значительную задержку ростовых и анаболических процессов. Вместе с тем введение тиреоидных гормонов при недостаточности щитовидной железы или полном выпадении ее функций вызывает восстановление скорости этих процессов (Эйзельберг, 1916; Завадовский, 1923; Питт-Риверс, Тата, 1959). Эффект тиреоидных гормонов на синтез белка в органах и рост тела у млекопитающих зависит от их дозы: в низких дозах (5–40 мкг) гормоны стимулируют эти процессы, в высоких (> 100 мкг) — тормозят. При длительном введении в организм животных тиреоидных гормонов в больших физиологических дозах они оказывают двухфазное действие: на первых этапах усиливают нарастание массы тела, на более поздних — угнетают (Кандрор, 1967). Видимо, эффекты T_3 и T_4 , как и глюкокортикоидов, на ростовые и анаболические процессы множественны и на уровне целого организма, и на уровне клетки, что, вероятнее всего, и лежит в основе разнонаправленного или двухфазного их эффекта на синтез белка и рост.

Предполагают, что стимулирующее влияние гормонов щитовидной железы на рост организма может быть опосредованным соматотропной функцией гипофиза. Так, показано, что у молодых гипопизэктомизированных животных физиологические дозы T_4 оказывают лишь слабый эффект на ростовые процессы (Кабак, Павлова, 1947; Симпсон и др., 1950). Известно, также, что T_4 стимулирует в культуре клеток гипофиза синтез СТГ (Семьюэлс, Шапиро, 1976).

Тиреоидные гормоны в физиологических концентрациях обуславливают созревание зозинофильных клеток гипофиза, продуцирующих гормон роста, поддерживают их активное состояние, стимулируя в них синтез СТГ, и тем самым оказывают позитивное влияние на ростовые процессы в целом организме. Эффекты тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов на продукцию СТГ кооперативны.

Вместе с тем T_3 и T_4 могут оказывать и выраженное прямое действие на синтез белка и рост клеток в печени, мышцах и костном мозге, но не в хрящевых зонах кости как в растущем, так и во взрослом организме. Прямые эффекты гормонов на печеночные и мышечные клетки сложны и могут реализоваться несколькими путями (Соколов и др., 1959–1961; Тата, 1964–1972). В низких, физиологических дозах (10–35 мкг) у млекопитающих, по-видимому, значительно преобладает стимулирующее действие гормонов на синтез

различных видов РНК в ядре, приводящее к усилению синтеза структурных и функциональных белков митохондрий и микросом, увеличению числа рибосом и разрастанию цитоплазматических мембран. Все эти процессы обуславливают, вероятно, гипертрофию клеток, усиление дыхания и синтез АТФ в митохондриях, причем усиление дыхания не сопровождается разобщением окисления и фосфорилирования (синтеза АТФ).

Действие физиологических доз гормонов осуществляется с большим латентным периодом, составляющим 4–6 ч (Тата, 1976). В то же время высокие физиологические и особенно токсические дозы гормонов (200–1700 мкг) действуют почти немедленно и оказывают, по-видимому, преимущественное первичное влияние на митохондрии. Сверхфизиологические дозы T_3 и T_4 вызывают при прямом контакте с митохондриями их набухание и разобщение дыхания и фосфорилирования. В результате этого в клетке значительно снижается синтез АТФ — главного источника энергии для реализации различных клеточных функций (Ларди и др., 1951; Ленинджер и др., 1954–1960). Предполагается, что одним из результатов снижения синтеза АТФ под влиянием больших доз тиреоидных гормонов служит снижение синтеза белка в рибосомах вследствие уменьшения скорости образования комплексов аминоацил-тРНК, требующего участия АТФ (Тата, 1964; Кандрор, 1967). Возможно, данный эффект тиреоидных гормонов бывает и при физиологических концентрациях гормонов в клетке. Однако в этих условиях он количественно перекрывается и компенсируется стимуляцией синтеза РНК в ядре. В то же время разобщающее действие T_3 и T_4 в случае токсичных концентраций гормонов может значительно превалировать в реагирующей клетке над процессами усиления синтеза РНК, в результате чего развивается их катаболический эффект. Катаболическое действие тиреоидных гормонов отчетливо проявляется при тяжелых формах тиреотоксикоза у людей — болезни, возникающей вследствие развития функционально активных гиперплазии или опухолей щитовидной железы. У таких больных процесс разобщения окислительно-фосфорилирования в печени и мышцах может сочетаться со снижением массы тела, отрицательным азотистым балансом, снижением функции мышц и печени, а также их массы. Это обстоятельство позволило назвать тяжелый тиреотоксикоз «болезнью митохондрий» (Ош, 1962).

Гормональные ретиноиды. В мультигормональный ансамбль контроля ростовых процессов включается ретиноевая кислота и ее производные. Их ростовая функция особенно важна в молодых, растущих организмах. Эти гормоны, секретируемые печенью, — синергисты СТГ: они стимулируют рост хрящевых зон костей, мяг-

ких соединительных и ряда эпителиальных тканей (особенно слизистых). При отсутствии в пище предшественников ретиноидов (витамина А, каротинов) в детском организме, наряду с другими видами патологии, происходит значительная задержка линейного роста и массы тела. Данные гормоны действуют в клетках-мишенях через их ядерные рецепторы на уровне транскрипции (Ивенс, 1989).

Половые гормоны. Наряду с влиянием *андрогенов* на мужскую половую сферу они в дозах 0,25–3 мг могут вызывать дозозависимые стимулирующие мио-, рено-, гепатотропные и другие эффекты в организме позвоночных (Кочакян и др., 1937, 1976). Эти гормоны оказывают анаболическое действие также и на костно-хрящевой аппарат, слюнные железы, яйцеводы, матку, влагалище, покровные ткани, красный костный мозг. Многие из названных эффектов почти не воспроизводятся 5α -DT, обладающим наибольшим андрогенным эффектом. Единственный орган, на который Т действует катаболически, — это тимус (Кюльманин, Мозебах, 1965). Очевидно, усиленная секреция Т при половом созревании играет важную роль в развитии возрастной инволюции этой железы. В плане влияния на тимус андрогены — синергисты глюкокортикоидов и антагонисты СТГ, в отношении же действия на большинство других органов андрогенные гормоны — синергисты СТГ, в также инсулина.

В онтогенезе млекопитающих ростовой эффект Т наиболее полно проявляется в период полового созревания, когда скорость секреции и концентрация гормона в плазме крови резко возрастают, а рост костей и других тканей еще не завершен. Вместе с тем андрогены оказывают определенное ростовое действие и на более ранних этапах онтогенеза, и вероятнее всего в эмбриогенезе, так как семенники начинают секретировать Т еще в пренатальном периоде. Видно, более высокий уровень андрогенов у мужских особей по сравнению с женскими обуславливает большие размеры и массу их тела, что характерно для многих видов позвоночных. Хотя андрогены способны стимулировать ростовые и анаболические процессы у детей, страдающих гипопизарным нанизмом, и у молодых гипопизектомизированных животных, этот эффект гормонов в условиях недостаточности СТГ выражен относительно слабо. Считается, что действие андрогенов на синтез белка, рост и размножение клеток выявляется наилучшим образом в присутствии СТГ в организме.

Определенную роль в регуляции интенсивности роста могут играть и *эстрогены*. Они вызывают некоторый анаболический и ростовой эффект не только в органах женской половой сферы, но и в почках, печени, сердечной мышце, коже и других тканях. Эти

гормоны обладают и общим анаболическим действием на организм, вызывая в нем задержку азота (Савченко, 1967).

Однако на рост скелета и туловища в целом эстрогены оказывают ингибирующее действие, которое обусловлено, по-видимому, стимуляцией процессов окостенения хрящевых зон скелета и закрытием в них ростовых зон. Можно полагать, что усиление секреции эстрогенов в период полового созревания способствует остановке роста тела (Крон, 1948; Уайтлоу и др., 1965). Кроме того, эстрогены тормозят анаболический эффект андрогенов (Кочакян и др., 1950).

Пролактин — гормон аденогипофиза, имеет ряд структурных свойств, близких к СТГ, и также играет важную роль в регуляции ростовых процессов. У рептилий и личинок амфибий его влияние на рост организма в целом и процессы регенерации количественно вполне сопоставимо с ростовыми эффектами у них соматотропина (Никол, Берн, 1972). Таким образом, у низших классов позвоночных этот гормон, по-видимому, дублирует эффекты СТГ. У млекопитающих и птиц пролактин стимулирует анаболические процессы во внутренних органах и способен вызывать спланхомегалию, усиленный рост волос или перьев, а также при длительном введении высоких доз стимулировать эритропоэз.

У млекопитающих гормон играет важную роль в регуляции роста, дифференцировки и функционирования молочных желез (см. гл. 10, 11).

Важную роль в процессах роста и развития костного аппарата играют гормоны, регулирующие кальциевый обмен — паратгормон, кальцитонин и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (см. гл. 12). Адреналин тормозит рост эпителиальных клеток.

ГОРМОНАЛЬНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ПРОЦЕССАМИ РАЗВИТИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Онтогенез организма, как известно, не исчерпывается процессами роста. Другая важнейшая интегральная характеристика формирования взрослой особи — процессы собственно развития, включающие структурное и физиологическое созревание организма в целом и обусловленные координированной дифференцировкой его клеток, тканей и органов. Если рост — это количественная сторона онтогенеза, обеспечивающая необходимые для данного вида размеры, массу живого тела и интенсивность осуществляемых им функций, то развитие представляет как бы качественную сторону онтогенеза, обеспечивающую, с одной стороны, специализацию структур и функций организма, с другой — их специфическую интеграцию.

Таким образом, в основе развития лежат процессы клеточной дифференцировки — упорядоченного формирования особого фенотипа клеток разных тканей с характерной морфологией, физиологией, особенностями обмена.

Созревание клеток и тканей в многоклеточном организме — это строго координированные во времени и пространстве процессы. Видимо, дифференцировка каждой клетки или группы клеток в значительной мере зависит от их клеточного окружения, характера межклеточных контактов. Через области плотных контактов прилегающих друг к другу клеток уже на ранних этапах эмбриогенеза может осуществляться межклеточный обмен различными ионами, микро- и макромолекулами, в том числе цито гормонами, и таким образом осуществляться химическая межклеточная детерминация и регуляция процессов дифференцировки. Важную роль в стимуляции ранних этапов эмбриогенеза играют, по-видимому, эндогенные биогенные амины, в частности серотонин, как локальные индукторы цитокинеза (Бузников, 1967, 1970), а также эндогенные стероиды (Мицкевич, 1978).

С появлением систем циркуляции в зародыше сфера взаимодействий значительно расширяется, и гуморальные пути координации процессов дифференцировки начинают играть все большую роль.

На определенных стадиях эмбриогенеза происходит формирование эндокринных желез, функционирование которых имеет важ-

нейшее значение в последующей интеграции дифференцированных процессов. При этом гормоны выполняют свою координирующую функцию в двух формах: 1) детерминирующей (программирующей), необратимо включающей реализацию имеющейся генетической программы клеток-мишеней; 2) регуляторной, обратимо модулирующей процессы детерминации и дифференцировки. Детерминирующие влияния гормонов играют роль системных эмбриональных и неонатальных индукторов (организаторов) дифференцировочных процессов. Патологические изменения секреции гормонов-детерминаторов в определенные, ограниченные (критические) периоды онтогенеза могут приводить к глубоким и необратимым нарушениям процессов развития клеток, тканей, организма. После же завершения процессов дифференцировки различных структур они при выключении продукции гормонов, их координирующих, могут подвергаться гипотрофии и гипоплазии. Однако фенотип этих структур уже принципиально не изменяется, и заместительное введение соответствующих гормонов компенсирует последствия их недостаточности за счет регуляторных эффектов.

Процессы развития можно разделить условно на два ряда: общее и половое развитие. И хотя оба ряда, несомненно, взаимосвязаны, их биологический смысл и механизмы реализации все же различны. Общее развитие направлено наряду с процессами роста на формирование взрослой особи данного вида, способной к полноценному существованию, но не к размножению. Общее развитие необходимо в первую очередь для существования индивидуума. Главная цель полового развития — половая дифференцировка и обеспечение возможности полового размножения. Оно необходимо прежде всего для существования вида. Чаще всего эти процессы протекают параллельно, усиливая и даже обуславливая друг друга. Однако в ряде случаев они могут быть диссоциированы. В качестве примеров такого рода диссоциации можно привести явление неотении у хвостатых амфибий (амблистомы), личинки которых способны размножаться, или, наоборот, неспособность к размножению одногодочных самок некоторых куньих, по всем общим параметрам вполне развитых; возможность самостоятельного активного существования кастратов многих видов млекопитающих и птиц и т.д.

У позвоночных (а также беспозвоночных) животных процессы общего и полового развития регулируются и координируются различными группами гормонов, что служит необходимым условием для нормального протекания этих процессов.

ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ НА ОБЩЕЕ РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗМА

На процессы общего развития организма и дифференцировки отдельных его тканей могут существенно влиять разные гормоны. У позвоночных центральное место в регуляции и координации этих процессов занимают тиреоидные гормоны и регулирующие функцию щитовидной железы ТРФ и ТТГ. Кроме того, особое внимание уделяется роли ЛТГ (рис. 70).

Тиреоидные гормоны и пролактин. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система, контролирующая многие виды обменных процессов, оказывает решающее влияние на процессы координированного роста и развития различных видов позво-

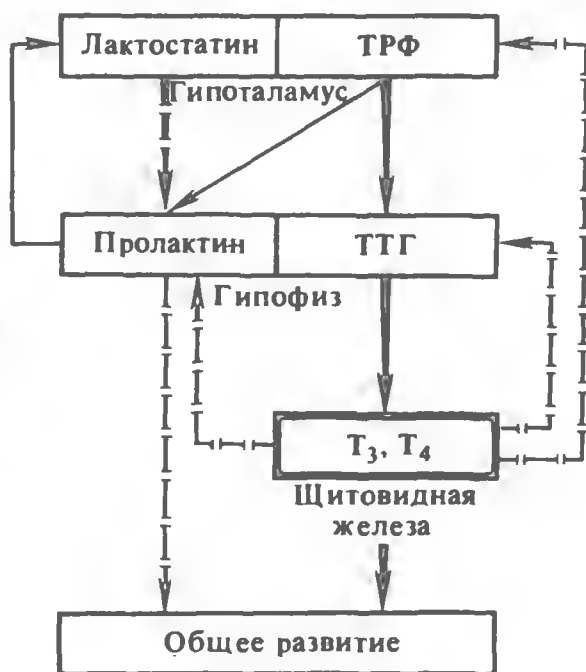


Рис. 70. Основные гормоны, определяющие процессы общего развития позвоночных:

сплошными стрелками показано стимулирующее действие, прерывистыми — тормозящее

ночных. Тиреоидэктомия молодых животных нарушает эти процессы, введение же физиологических доз гормонов щитовидной железы оперированным животным полностью их восстанавливает. Введение T_3 и T_4 , ТТГ или ТРФ интактным животным также стимулирует их развитие. ЛТГ, особенно у низших позвоночных, — ингибитор процессов общего развития.

Эффекты на метаморфоз амфибий. Влияние гормонов на процессы развития наиболее ярко проявляется у амфибий, имеющих в онтогенезе личиночную стадию, морфологически и физиологически значительно отличающуюся от взрослых форм.

Процессы метаморфоза личинок бесхвостых амфибий сводятся к торможению роста тела, резорбции хвоста, развитию конечностей, редукции жабр и формированию легких, укорочению кишечника, переходу азотистого обмена с аммонотелического типа на уреотелический, изменению структуры гемоглобина, появлению альбумина в крови и т.д. Установлено, что кормление головастиков разных видов лягушек препаратами высушенной щитовидной

железы в течение 4–7 дней прекращает рост личинок, индуцирует метаморфоз и вызывает их превращение в лягушек (Гудернач, 1912–1914; Б.М. Завадовский, 1923). Подобный эффект вызывает ежедневное введение головастикам в течение того же времени T_4 по 4–10 мкг, T_3 по 0,2–2 мкг, а также физиологических доз ТТГ или ТРФ (рис. 71). В результате в течение нескольких дней про-

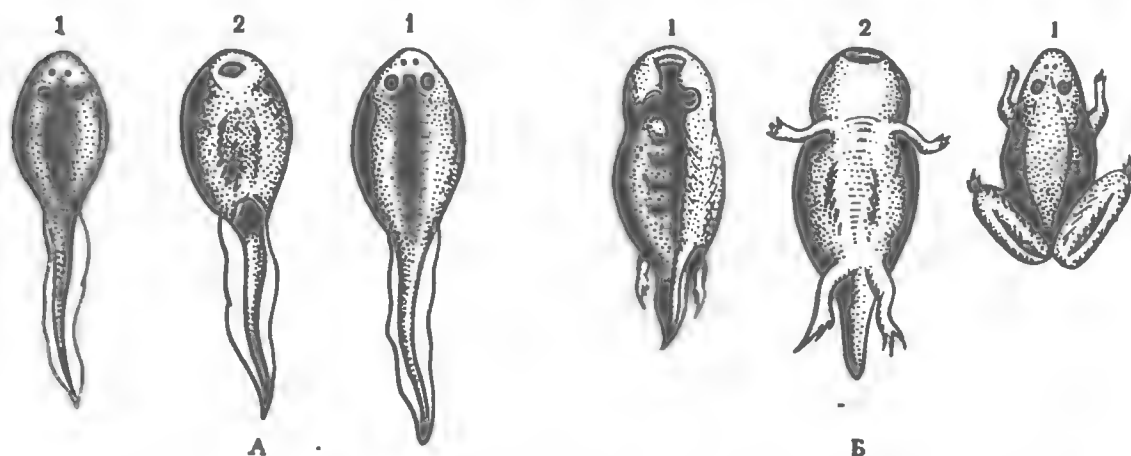


Рис. 71. Влияние на метаморфоз головастиков лягушек 4–7-дневного введения T_3 или T_4

А — контроль; Б — после введения гормона: 1 — вид со спины, 2 — с брюшной поверхности

исходит трансформация личиночной формы во взрослую вместо многих месяцев или даже у некоторых видов (*Rana castebiana*) нескольких лет, которые занимает этот процесс в естественных условиях. Удаление щитовидной железы или ее зачатка у головастиков разного возраста почти полностью предотвращает метаморфоз, и личинка, продолжая расти, не трансформируется во взрослую форму. Показано, что у головастика на стадиях развития, предшествующих метаморфозу, происходит активация функций щитовидной железы.

Аналогичные данные о стимулирующем влиянии тиреоидных гормонов на метаморфоз были получены и на хвостатых амфибиях — амблостомах, саламандрах и тритонах (Лауфенбергер, 1915; М.М. Завадовский и др., 1920; Б.М. Завадовский, 1923).

С конца 50-х гг. предприняты попытки исследовать механизмы действия тиреоидных гормонов на процессы метаморфоза у амфибий на клеточном и молекулярном уровнях. Следует отметить, что эффект T_3 или T_4 на процессы развития амфибий — следствие сложного и взаимообусловленного влияния гормонов, противоположного по направленности, на синтез и распад белка в разных тканях. Так, в печени, зачатках конечностей и мозге головастиков лягушек физио-

логические концентрации гормонов щитовидной железы усиливают анаболические процессы и дифференцировку клеток, в то же время в хвосте и кишечнике T_3 и T_4 тормозят синтез белка, усиливают его распад и вызывают некролиз клеток (Тата, 1966–1976). При этом ампутация 60% массы хвоста у головастика резко тормозит процессы метаморфоза (Пэйк, Коэн, 1960). Полагают, что новообразование белков в дифференцирующихся органах тесно связано с поступлением в них свободных аминокислот и других факторов из резорбирующихся тканей. Изменения в скорости синтеза белка и стимуляции процесса дифференцировки клеток под влиянием тиреоидных гормонов имеют длительный лаг-период и медленно развиваются во времени. Для развития ответов клеток на гормоны, по-видимому, необходимы взаимодействие проникающего внутрь клетки гормона с ядерными рецепторами хроматина и стимуляция в нем процессов транскрипции. Об этом свидетельствуют, с одной стороны, тот факт, что ингибиторы синтеза РНК (актиномицин D или фторурацил) предотвращают процессы метаморфоза под влиянием T_3 или T_4 , с другой — данные, показывающие, что усиление синтеза РНК- и РНК-полимеразных реакций — наиболее ранний метаболический эффект гормонов на реагирующие клетки (Тата, 1976). Воздействие однократно введенных тиреоидных гормонов (0,5–1 мкг) на печень головастика показано в табл. 13.

Таблица 13

Влияние трийодтиронина (T_3) на печень головастика бычьей лягушки

Стимулируемые эффекты	Лag-периоды, ч	Максимум ответа, ч
Синтез быстрометилящихся РНК	15—30	50—60
Синтез митохондриальных и микросомальных белков	18—24	60—70
Синтез микросомальных фосфолипидов	32—36	70—80
Активность митохондриальных дыхательных ферментов	50—60	100
Концентрация сывороточного альбумина	90—100	250
Появление зрелого гемоглобина	80—90	250
Появление ферментов мочевиного цикла	60—70	150

Таким образом, уже однократная инъекция небольшой дозы T_3 вызывает в печени головастика после длительного латентного периода (значение которого пока неясно) сначала усиление синтеза РНК,

ряда структурных белков и мембранных фосфолипидов, активности дыхательных ферментов, а затем некоторую стимуляцию новообразования белков, характерных для взрослых форм (зрелого гемоглобина, ферментов мочевинового цикла). В то же время в хвосте личинок T_3 при однократной инъекции или в опытах *in vitro* вызывает торможение синтеза суммарного белка в полисомах и повышение активности гидролитических лизосомальных ферментов. Эти процессы также блокируются ингибиторами синтеза РНК или белка.

Однократная инъекция тиреоидных гормонов способна вызвать лишь отдельные биохимические проявления метаморфоза и обусловить начальные его фазы. Полная функциональная и структурная дифференцировка одних групп клеток и некробиоз других развиваются у головастиков лишь через 4–7 дней после начала ежедневного введения T_3 или T_4 . Очевидно, для завершения процесса необходимо длительное присутствие гормонов в развивающемся организме. Предполагают, что в гормональной стимуляции процессов дифференцировки некоторых типов клеток и их роста существенным этапом является индукция тиреоидными гормонами образования отдельных координированных ансамблей мембран эндоплазматического ретикулума и рибосом, каждый из которых синтезирует различные классы белков зрелой клетки (Тата, 1976), и что первостепенную роль в проявлении эффекта T_3 и T_4 на дифференцировку играет усиление клеточного дыхания и образования энергии в клетке (Кандор, 1967).

Эффекты тиреоидных гормонов на метаморфоз амфибий, видимо, тесно связаны с уровнем ЛТГ в организме личинки. ЛТГ — своеобразный антагонист гормонов щитовидной железы: он значительно усиливает рост головастиков, но предотвращает их спонтанное или индуцированное T_3 или T_4 превращение в лягушек. Считается, что физиологическая роль ЛТГ у амфибий сводится к обеспечению увеличения размеров тела на личиночной стадии и торможению процессов метаморфоза, в то время как роль тиреоидных гормонов заключается в торможении увеличения общих размеров тела личинок и стимуляции метаморфоза. Механизмы тормозящего действия ЛТГ на пролиферацию и дифференцировку клеток у амфибий пока не выяснены.

Аналогичная по функции пара гормонов-антагонистов, регулирующих рост и общее развитие личинок, есть у насекомых. У насекомых с полным циклом развития (личинки — куколка — имаго) роль ЛТГ выполняют неотенины, а роль T_3 или T_4 принадлежит экдизонам. Неотенины, как уже отмечалось, образуются в прилежащих телах, а экдизоны — в проторакальной железе. У личинок мух обе эндокринные железы слиты в кольцевую железу. Секретция обоих типов гормонов регулирует-

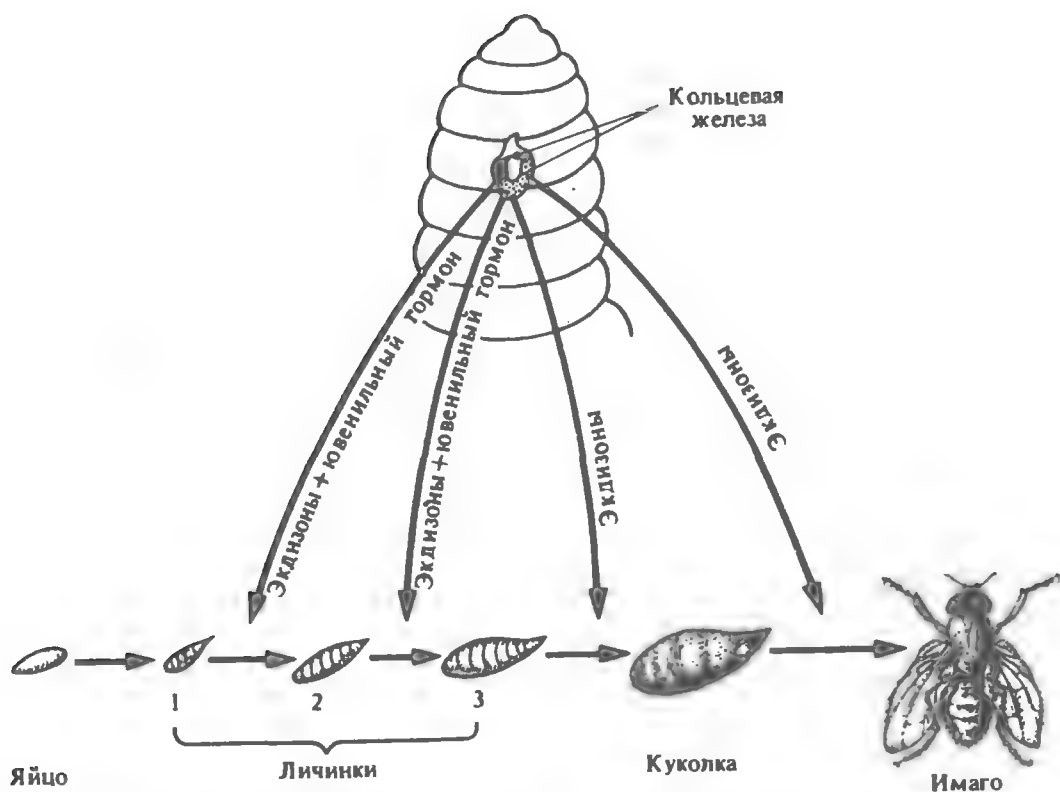


Рис. 72. Гормональная регуляция роста и метаморфоза мух

ся специальными нейрогормонами мозгового ганглия (рис. 72). На личиночной стадии экдизоны стимулируют процессы линьки, индуцируя синтез ферментов, участвующих в метаболизме хитина: сначала хитиназы, расплавляющей старую кутикулу, а затем ДОФА-декарбоксилазы и других ключевых ферментов образования склеропротеинов новой кутикулы. Кроме того, экдизоны стимулируют пролиферацию клеток эпидермиса личинок. Перед каждой линькой секреция этих гормонов повышается, а в процессе линьки резко падает. Когда в организме личинки наряду с экдизонами в достаточных количествах образуются ювенильные гормоны, то рост личинки продолжается и линьки обуславливают лишь переход одной личиночной стадии в другую. Когда же секреция неотенинов на последней личиночной стадии значительно снижается, экдизоны вызывают окукливание. На стадии куколки экдизоны стимулируют лизис личиночных тканей, специфическую эвагинацию и дифференцировку имагинальных дисков. Удаление проторакальных желез предотвращает процесс метаморфоза. Тот же эффект вызывает введение неотенинов.

Эффекты на развитие млекопитающих и других классов позвоночных. Не менее существенную роль в течении процессов общего развития играют тиреоидные гормоны у млекопитающих и других классов позвоночных. Например, тиреоидэктомия, введение тиреостатиков типа метилтиоурацила или разрушение щитовидной железы массивными дозами радиоактивного ^{131}I на ранних этапах онтогенеза вызывают у различных видов животных существенные нарушения индивидуального развития. У таких животных выявляется синдром кретиноидности: нарушение пропорций тела, задержка роста, вялость, снижение основного обмена, изменение состояния покровных тканей, недоразвитие мышц, подавление рассудоч-

ной деятельности, бесплодие, сердечная слабость и т.д. (Бидль, 1912; Кабак, Никитина, 1958). В отличие от личинок амфибий у представителей других классов позвоночных тиреоидные гормоны стимулируют развитие и пропорциональный рост тела (см. гл. 9).

T_3 и T_4 стимулируют как рост, так и дифференцировку клеток печени, мышц, кожи, гонад и особенно дифференцировку нервной ткани. При подавлении или исключении функции щитовидной железы на начальных этапах онтогенеза у животных возникают глубокие нарушения функций высших отделов головного мозга: снижение условнорефлекторной деятельности, торможение инстинктов приема пищи, самосохранения, опрятности, снижение ориентировочных реакций и т.д. (Б.М.Завадовский, М.А.Зотов, 1929). В результате гипотиреоза могут возникать и изменения со стороны других отделов мозга и периферической нервной системы. Эти изменения сводятся главным образом к снижению процессов возбудимости нервных центров, периферических ганглиев и нервно-органных синапсов (Баранов, 1966; Мицкевич, 1978). В основе этих нарушений, по-видимому, лежит резко сниженная степень дифференцировки нервной ткани: уменьшение размеров нейронов, торможение синаптогенеза, снижение миелинизации нервов и т.д. При гипофункции щитовидной железы у молодых животных наряду с морфологическими изменениями нейронов выявляется снижение общего синтеза белка, активности (вероятнее всего, биосинтеза) ряда дыхательных ферментов, холинэстеразы и, возможно, других ферментов нервных клеток (Ирс, 1954; Мицкевич, 1957, 1978). Компенсация недостаточности эндогенных тиреоидных гормонов введением их извне может восстановить процессы дифференцировки нервной и других тканей лишь в том случае, если гормоны вводятся до наступления определенного критического периода развития организма. У крыс — это первые 10–15 дней постнатального онтогенеза, у человека — первые 3–6 месяцев. После завершения критического периода развития возникшие изменения в нервных клетках становятся необратимыми.

У человека пороки общего развития с явлениями кретинизма могут возникать спонтанно. Одной из причин клинических форм кретинизма может быть врожденное недоразвитие или даже полное отсутствие щитовидной железы. Природа нарушений процесса дифференцировки железы в эмбриогенезе пока недостаточно выяснена. Другая причина спонтанного кретинизма у человека — хроническая недостаточность йодидов в пищевом рационе (см. гл. 4).

Эффекты тиреоидных гормонов на процессы клеточной дифференцировки в разных тканях развивающегося организма высших позвоночных связаны прежде всего с их действием на систему синте-

за специфических белков в клетке. И в этом случае, по-видимому, первичным является взаимодействие T_3 и T_4 (особенно T_3) с ядерным хроматином и стимуляция транскрипции различных видов РНК. Как и в реализации гормонального эффекта на метаморфоз личинок амфибий, ингибиторы синтеза РНК предотвращают развитие большинства функциональных и структурных изменений в клетках тканей млекопитающих, индуцируемых тиреоидными гормонами. Их эффекты, как и у амфибий, начинают проявляться через значительный латентный период. Однако и начало, и максимум эффектов йодтирониновых гормонов в клетках млекопитающих проявляются в 2–6 раз быстрее, чем в клетках головастиков. В большей степени влияние T_3 и T_4 на рост и особенно дифференцировку клеток сказывается при длительном их действии на организм. Возможно, и в дифференцировке клеток млекопитающих, стимулируемой тиреоидными гормонами, также существенная роль принадлежит индуцируемой гормонами сборке полиморфных, функционально специализированных ансамблей рибосом с мембранами эндоплазматического ретикулула. По-видимому, этот процесс, в свою очередь, обусловлен первичным усилением синтеза и транспорта специфических мРНК и образования рРНК, которые определяют и постепенно подготавливают усиление процессов биогенеза рибосом, синтеза микросомальных белков и фосфолипидов, формирования клеточных мембран, а также биогенез митохондрий и образование макроэргов.

Эффекты *пролактина* на процессы общего развития у высших позвоночных и, в частности млекопитающих, изучены мало. Различные гормональные влияния на процессы роста и развития по крайней мере у высших позвоночных взаимосвязаны на уровне гипоталамического контроля функций гипофиза. Так, установлено, что ТРФ — стимулятор секреции не только ТТГ, но и ЛТГ. Таким образом, один и тот же нейрогормональный стимул способен усиливать секрецию обоих гормонов, влияющих на рост и развитие. Вместе с тем имеются данные, показывающие, что T_3 и T_4 не только тормозят секрецию ТРФ и ТТГ по механизму отрицательной обратной связи, но и могут в некоторых случаях снижать уровень продукции гипоталамусом лактостатина и этим путем модулировать секрецию ЛТГ гипофизом. Установлено также, что СИФ ингибирует секрецию не только СТГ и инсулина, но и ЛТГ, а также индуцированную с помощью ТРФ секрецию ТТГ. И хотя конкретная физиологическая роль и динамика всех упомянутых взаимодействий в процессах роста и общего развития не совсем ясны, общее значение их очевидно.

Роль некоторых других гормонов. Помимо тиреоидных гормонов, ЛТГ и регулирующих их факторов в процессах координации общего развития организма и дифференцировки у позвоночных прини-

мают участие и некоторые другие гормоны. К их числу относятся, в частности, *глюкокортикоиды*. Установлен их *локальный эффект* на дифференцировку поверхности альвеолярной ткани легких в *эмбриогенезе*, особенно ярко проявляющийся у кроликов. Введение кортизола или его синтетических аналогов беременным крольчихам или зародышу значительно ускоряет продукцию легочными клетками особого поверхностно-активного вещества сурфактанта и созревание легочной ткани. Уже на ранних этапах эмбриогенеза у животных выявляется высокая концентрация глюкокортикоидных рецепторов в легких. С возрастом в начале постнатального периода концентрация белков-рецепторов глюкокортикоидов в легких постепенно снижается. Имеются также данные о стимулирующем действии глюкокортикоидов на формирование и других тканей: молочных желез, сетчатки и миелина мозга (Граич, 1970; Теркингтон, 1971).

Кортикостероиды, видимо, способны влиять на общее развитие не только отдельных тканей, но и организма в целом. Однако этот системный эффект гормонов осуществляется главным образом не за счет их прямого действия на дифференцирующиеся ткани, а через гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось. Показано, что глюкокортикоиды способны тормозить секрецию тиреоидных гормонов (Мони и др., 1950; Берсон, 1952). Тормозящее влияние глюкокортикоидов на щитовидную железу осуществляется, вероятнее всего, на уровне гипоталамуса. Возможно, что длительный выброс гормонов коры надпочечников при различных воздействиях может тормозить процессы общего развития молодых особей через торможение функций щитовидной железы.

Инсулин играет важную роль в процессе дифференцировки ряда тканей (молочные железы, простата, кости). Показано, что инъекции инсулина в желточный мешок оплодотворенного яйца кур могут вызвать дефекты развития эмбриона, имитирующие встречающиеся в природе генетические дефекты (бесхвостость, укорочение верхнего клюва), т.е. являются их фенотипами (Маркер, Уршип-рунг, 1971).

Важную роль в дифференцировке многих тканей и органов (слизистых оболочек, дермы, почек, ряда желез и др.) играют *гормональные ретиноиды*.

ГОРМОНЫ И ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Эволюция разделила практически все животное царство не только на виды, но и на две биологические категории организмов — мужские и женские особи. Соответственно половое развитие сводится

к половой дифференцировке — становлению мужских и женских организмов каждого вида, готовых к размножению. Половая дифференцировка, затрагивая в первую очередь наиболее глубоко репродуктивную систему — гонады, половой тракт, наружные гениталии, молочные железы, нейроэндокринные структуры ее регуляции, — охватывает и весь организм в целом в соответствии с его биологическим предназначением. В результате она включает в себя различия: морфологические (диморфизм полового аппарата и множества пара- и экстрасексуальных признаков); физиологические (образование того или иного типа гамет, соотношение и характер продукции половых и других гормонов, функции полового аппарата и других органов, адаптивные процессы, поведение); функционально-популяционные (самцы обеспечивают в основном количество потомства, самки его качество).

Формирование дифференцированного полового фенотипа протекает многоэтапно, начиная с момента образования зиготы и кончая половым созреванием (пубертацией). Оно определяется в онтогенезе генетическими и гормональными механизмами, последовательно обеспечивающими у животных проявление альтернативных первичных и вторичных половых признаков (М.М.Завадовский, 1922, 1926; Эскин, 1951), или генетического, гонадального и соматического пола (Уилсон и др., 1981).

Первичные половые признаки целиком детерминируются генетически (в основном набор специальных половых хромосом), обуславливая только тип гонад (семенники или яичники) и соотношение секретируемых ими андрогенов и эстрогенов (в мужских организмах оно гораздо выше, чем в женских). Генетический пол определяет гонадальный. Вторичные половые признаки у самцов позвоночных уже целиком зависимы от гормонов гонад, включая в себя тип полового тракта, наружных гениталий, молочных желез, характер секреции гонадотропинов гипофизом, специфику поведения и адаптивных процессов (в конце концов все функции организма). Гонадальный пол у самцов определяет соматический. Таким образом, половая дифференцировка — результат последовательной реализации двух программ: генетической и гормональной. При этом гормональная программа вторичного пола реализуется на основе генетической, или преобразуя (самцы), или усиливая (самки) последнюю. Если эндокринный механизм почему-либо выключается в эмбриогенезе, дифференцировка вторичных половых признаков не происходит. В этом случае и у мужских, и у женских особей вне зависимости от хромосомного набора соматических клеток проявляется однотипный базисный (нейтральный) пол, формирующийся на ос-

нове генетической, «безгормональной» программы развития экстрагональных структур. У млекопитающих базисный пол — женский, у птиц и некоторых амфибий (в частности, у шпорцевой лягушки) — мужской. У самцов млекопитающих мужские половые гормоны, «перedefыывают» нейтральный женский пол в мужской, а женские половые гормоны усиливают нейтральный пол. У птиц и аналогичных групп животных имеет место обратная картина: трансформаторы базисного пола — женские половые гормоны, а мужские — усилители базисного пола.

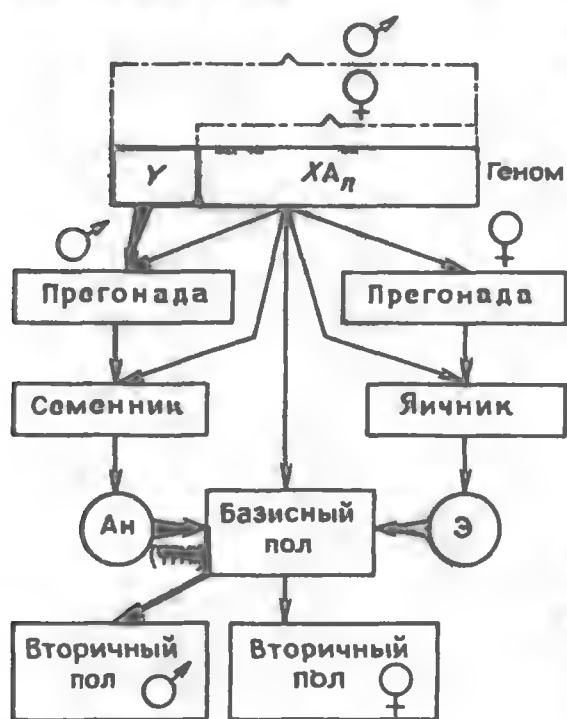
Генетические механизмы формирования первичного пола и гормональной программы

Для полноценного формирования пола в конечном счете необходима экспрессия по крайней мере 18–19 генов, локализованных в половых хромосомах (X и Y) и, вероятно, в аутосомах (A). Вместе с тем под термином «генетический пол» принято подразумевать главные полдифференцирующие гены (известны всего три гена), присутствующие или отсутствующие в половых хромосомах и программирующие диморфизм гонад.

Детерминация первичного пола. У млекопитающих клетки женского организма содержат гомоморфную пару половых хромосом — кариотип 2AXX (диплоидный набор аутосом с однотипными половыми хромосомами). Клетки же мужского организма содержат гетероморфную пару половых хромосом — диплоидный кариотип 2AXY. У птиц, шпорцевой лягушки и хвостатых амфибий имеет место обратная ситуация: у самок половые хромосомы гетероморфны (2AXY, или 2AZW), у самцов — гомоморфны (2AXX, или 2AZZ). Такая дифференцировка кариотипа является главной генетически детерминантной программой формирования типа гонад с момента слияния гамет в зиготе. Уже на ранних этапах эмбриогенеза (у человека в конце 1-го месяца) на основе данной генетической программы из общего бисексуального зачатка — прегонадного валика и его клеток гоноцитов — начинают необратимо дифференцироваться или семенники, или яичники. У самцов гоноциты расселяются и пролиферируют в центральной, медуллярной зоне прегонады, формируя семенник. У самок гоноциты развиваются на периферии, в кортикальной зоне, формируя яичник.

Доказано, что Y-хромосома большинства млекопитающих содержит гены маскулинизации, т.е. формирования мужского пола. В этой хромосоме, в ее коротком плече, локализован важнейший «мужской» ген, кодирующий специфический ключевой белок — ор-

ганизатор маскулинизации прегонады Н-У антиген¹ (Оно, 1977; Пейдж и др., 1987). Этот олигомерный белок встраивается в плазматическую мембрану гоноцитов и, взаимодействуя с их мембранными рецепторами, индуцирует развитие гонады по мужскому типу. Без индукции белком Н-У прегонада у самок млекопитающих самопроизвольно феминизируется, т.е. трансформируется в яичник. Маскулинизирующие эффекты Н-У-антигена усиливаются ограниченным количеством белков — индукторов пола, гены которых локализованы в той же У-хромосоме (Мак Ларен и др., 1984; Пейдж и др., 1987). Необходимо подчеркнуть, что маскулинизирующие гены У-хромосомы и их белковые продукты реализуют свои полдифференцирующие эффекты только в прегонаде и не действуют в экстрагонададных тканях на всех этапах онтогенеза. Функции этой половой хромосомы в целом ограничены во времени и пространстве и сводятся преимущественно к формированию семенника на ранних этапах эмбриогенеза (рис. 73). Вместе с тем, являясь ключевым звеном генетической программы дифференцировки первичного пола, исходный диморфизм гено-



во времени и пространстве и сводятся преимущественно к формированию семенника на ранних этапах эмбриогенеза (рис. 73). Вместе с тем, являясь ключевым звеном генетической программы дифференцировки первичного пола, исходный диморфизм гено-

Рис. 73. Генетические и гормональные механизмы становления гонадального и соматического пола у млекопитающих:

У — У-хромосома, X — X-хромосома, A_n — аутосомы, Ан — андрогены, Э — эстрогены; остальные обозначения см. в тексте

ма не исчерпывает всей полноты этой программы. Полная генетическая программа, давая начальный импульс к дифференцировке гонад за счет наличия или отсутствия У-хромосомы, одновременно включает в себя, с одной стороны, экспрессию ряда генов, ответственных за дальнейшее развитие гонад и становление типа

¹ В настоящее время гипотеза об определяющей роли Н-У антигена в детерминации развития семенников отвергнута. В качестве кандидатов на роль генов короткого плеча У-хромосомы, детерминирующих развитие гонад млекопитающих по мужскому типу, рассматриваются два гена, характеризующиеся высокой эволюционной консервативностью — SRY и, в меньшей степени, ZFY (Мак Ларен, 1993) [Прим. ред.]

эндокринной функции, т.е. за создание дифференцированной гормональной программы; с другой — экспрессию генов, ответственных за гормонзависимую дифференцировку экстрагонадных, вторичных половых признаков, т.е. за прием и реализацию типа гормональной программы (Розен и др., 1991). Указанные стороны формирования пола осуществляются главным образом на основе экспрессии общих исходно полнедифференцированных генов, не сцепленных с У-хромосомой (см. рис. 73).

Становление эндокринных функций гонад. На ранних стадиях органогенеза гонад в них начинается биосинтез и секреция андрогенов и эстрогенов. Эти процессы осуществляются в эмбриогенезе (Жост, 1947, 1960; Вольф и др., 1953). Сначала они происходят спонтанно, а в конце беременности под контролем гонадотропных функций гипофиза. Генетически запрограммированная скорость продукции андрогенов (Ан) семенниками всегда значительно выше, чем эстрогенов (Е). В то же время яичники секретируют Е с большей или той же скоростью, что и Ан. Так, у человека и кролика в период максимальной эмбриональной активизации, как и во взрослом состоянии, продукция семенниками Ан превышает продукцию Е примерно на два порядка. В аналогичные периоды онтогенеза яичники этих видов секретируют Е с примерно той же или большей скоростью по сравнению с Ан. Таким образом, дифференцировка гонад приводит к формированию в них не различных гормональных сигналов, а ползависимого их соотношения.

Для реализации гормональных сигналов чрезвычайно важно их преобразование в реагирующих клетках, подвергшихся половой дифференцировке. Многие маскулинизирующие эффекты Ан осуществляются не только секретируемым семенниками тестостероном, но и избирательно его тканевыми метаболитами — 5α -дигидротестостероном (5α -DT), андростандиолами и Е (Дёлер, 1987). Способность тканей в зависимости от пола метаболизировать тестостерон с образованием активных его производных также формируется в эмбриогенезе.

Дифференцировка эндокринной функции гонад сводится не только к продукции главных половых гормонов — стероидов. В семенниках и яичниках в основном на эмбриональных, а иногда и на ранних постнатальных стадиях онтогенеза образуется особый гликопротеидный гормон — фактор регрессии мюллеровых каналов (ФРМК) (Эльгер, 1966; Пикар, 1978). ФРМК в отличие от половых стероидов — гормон узкой направленности действия. У мужских особей он секретируется в значительно больших количествах, чем у женских, и стимулирует регрессию зачатков женского полового

тракта — мюллеровых каналов, а также участвует в начальных этапах формирования семенных канальцев и постнатального опущения тестикул в мошонку. У женских особей он тормозит созревание фолликулов в яичнике на эмбриональных стадиях развития.

В процессе индивидуального развития животных имеют место две главные волны активизации Ан- и Е-функций гонад: первая, временно возникающая в эмбриогенезе со спадом в перинатальном периоде; вторая, устойчиво возникающая в процессе пубертации. Эти две запрограммированные генетически волны активизации последовательно обеспечивают гормональную программу дифференцировки вторичного пола.

Семенники. Лейдиговские клетки семенников человеческого плода начинают спонтанно секретировать тестостерон уже на 8–9-й неделе внутриутробной жизни. Его концентрация в крови достигает максимума к 10-й неделе и держится на достигнутом уровне, который соответствует нижней границе содержания гормона в крови взрослых мужчин (260–370 нг%) до 19-й недели. В это же время как лейдиговские клетки семенников, так и андроген-компетентные клетки экстрагонадалных структур приобретают способность превращать тестостерон в активированные метаболиты. Затем секреция тестостерона семенниками постепенно снижается вследствие временной гипотрофии лейдиговских клеток, и к моменту рождения (40-я неделя) концентрация Ан в крови у мальчиков (как у и девочек) находится на очень низком уровне (25–85 нг%). Аналогичную динамику претерпевают и продуцируемые эмбриональными семенниками Е, но на значительно более низком уровне (Мицкевич, 1978; Уилсон и др., 1981). После рождения концентрации Ан и Е в крови продолжают оставаться длительное время такими же низкими. Вторичный отчетливый подъем концентрации Ан происходит в препубертатном периоде (12–14 лет). В дальнейшем новый скачок продукции этих гормонов выявляется в период пубертации (15–17 лет). В это время уровень Е в крови увеличивается относительно мало. В оба периода активизации гонад (особенно во 2-м) у лиц мужского пола стероидогенез в семенниках происходит под позитивным контролем гонадотропинов гипофиза — ЛГ и ФСГ (Савченко и др., 1978). После полового созревания секреция тестостерона у мужчин продолжает повышаться до 25 лет. Аналогичные в общих чертах закономерности динамики половых стероидов выявлены и в онтогенезе самцов других видов млекопитающих. В частности, у крысы эмбриональный подъем тестикулярной продукции Ан, а также Е происходит на 15–17-й день эмбриогенеза, достигая максимума на 18–22-й день, к моменту рождения. После рождения крысят наблюдается неко-

торый спад секреторной активности гонад. Однако уровень тестостерона в крови до 4–6-го дня продолжает оставаться высоким. В последующие дни величины концентрации и тестостерона, и эстрадиола (E_2) снижаются. При этом концентрация Ан продолжает оставаться, несмотря на постоянные флуктуации, сниженной до периода препубертации (48-й день) и вслед за этим резко и устойчиво возрастает под действием гонадотропинов. Концентрация же Е после неонатального спада несколько возрастает за счет присутствия в крови крысы эстрогенсвязывающего α -фетопротейна, а затем снижается к препубертатному периоду в результате исчезновения этого белка. В постпубертатном периоде концентрация E_2 вновь повышается. (Либербург и др., 1979; Цернус, 1986).

Исследование онтогенеза эндокринных функций гонад также показало, что у эмбрионов человека и крысы одновременно с Ан и Е начинает секретироваться ФРМК. Его продукция клетками Сертоли у человека прекращается к моменту рождения. У самцов крысы ФРМК продолжает продуцироваться до 20-го дня постнатальной жизни (Вундер, 1980).

Яичники. Онтогенез эндокринных функций яичников у млекопитающих изучен менее подробно. Накопленные данные позволяют считать, что, по-видимому, динамика Е, Ан и ФРМК в яичниках в эмбриогенезе в целом повторяет динамику стероидогенеза в семенниках. Следует отметить, что в эмбриональных яичниках фолликулогенез происходит очень медленно, и продуцентом Е в них является главным образом овариальная строма (Мицкевич, 1978).

Реализация генетической программы формирования вторичных половых признаков. Мы уже говорили о том, что вторичные половые признаки дифференцируются в организме под влиянием соответствующих половых стероидов также на основе единой генетической программы. Гены пола Y-хромосомы в экстрагонадных структурах мужских особей практически не экспрессируются. Если гормональная программа в этих ползависимых структурах по тем или иным причинам не реализуется, то у самцов и самок проявляется однотипный базисный пол, у млекопитающих формирующийся по женскому типу (см. рис. 73).

Такая ситуация может возникать при выключении функций гонад на ранних этапах эмбриогенеза. Та же самая ситуация воспроизводится выключением функций рецепторов половых гормонов в тканях-мишенях. Даже при нормальной эндокринной функции гонад отсутствие или ослабление гормональной рецепции у эмбрионов приводит к дефектам формирования вторичного пола. Эта ситуация имеет место при генетическом дефекте AR — некоторых формах

синдрома тестикулярной феминизации (Tfm). Этот синдром представляет собой, как уже отмечалось, наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, проявляющееся в виде мужского псевдогермафродитизма. Данное заболевание встречается у людей, крупного рогатого скота, мышей и крыс. При многих формах синдрома Tfm выявлена значительная недостаточность АР, что и обуславливает андрогенрезистентность тканей и проявление симптомов заболевания. Выключение функции АР в эксперименте может быть получено с помощью антиандрогенов (Бардин, Каттеролл, 1981).

Интересно, что некоторые формы Tfm так или иначе обусловлены сниженным синтезом в клетках-мишенях 5 α -редуктазы, активизирующей тестостерон. Эти формы синдрома — следствие дефектности экспрессии гена данного фермента, также сцепленного с X-хромосомой.

Таким образом, полная генетическая программа половой дифференцировки формирует тип гонад, зависимую от пола гормональную программу, механизмы ее приема и реализации в экстрагонадных структурах.

Гормональные механизмы формирования вторичного пола

Гормональные механизмы половой дифференцировки обеспечиваются в основном Ан и Е и определяют диморфизм вторичных половых признаков. Они реализуются многоэтапно во времени и многонаправленно по пунктам действия. Во времени центральные события процесса разворачиваются вслед за вышеотмеченными двумя волнами активизации эндокринных функций гонад — эмбриональной/неонатальной и пубертатной. После завершения половой дифференцировки организма в пубертатном периоде гормональные механизмы выполняют роль необходимых поддерживающих и модулирующих факторов процессов размножения на протяжении всего репродуктивного периода онтогенеза (см. гл. 11). Место реализации гормональных эффектов — по существу весь организм. В первую очередь объект полдифференцирующего действия гонадальных гормонов — моносексуальные органы репродуктивной сферы и центры мозга, контролирующие секрецию половых стероидов и сексуальное поведение. Однако объектами половой дифференцировки являются и бисексуальные структуры: центры мозга, регулирующие неполовое поведение и нейро-эндокринные процессы, не связанные с полом; печень — более 100 метаболических процессов; некоторые функции почек и слюнных желез; тимико-лимфонная система, в ос-

новном Т-клеточный иммунитет; покровные ткани (характер эпителиальных структур волосного или перьевого покрова и др.); размеры и масса тела. Таким образом, дифференциальными по полу оказываются не только репродуктивные, но и адаптивные (в широком смысле этого понятия) процессы организма как единого целого (Розен и др., 1987–1991). Как уже говорилось, Аи и Е занимают центральное место в создании гормональной программы. По своему содержанию полдифференцирующие эффекты этих гормонов, морфогенетические и функциональные, могут быть программирующими (детерминирующими, организующими) и регуляторными (модулирующими). По своей направленности оба типа эффектов бывают стимулирующими (позитивными) и ингибирующими (негативными).

Программирующие эффекты гормонов необратимо трансформируют нейтральный пол, прочно закладываются в памяти клеток-мишеней, устойчиво проявляются в их жизнедеятельности после прекращения действия гормонов и передаются потомству клеток в процессе их пролиферации. Эти влияния навсегда переносят пол в клетки-мишени, фиксируют половую дифференцировку на уровне экстрагонадных клеточных популяций. Запрограммированные однажды гормонами половые признаки настолько стабильны, что уже не поддаются переделке с помощью последующих гормональных воздействий. Детерминирующие эффекты наиболее полно осуществляются на ранних стадиях онтогенеза.

Регуляторные эффекты половых гормонов обратимы (транзиторны), реализуясь лишь в присутствии гормонов. Соответственно регулируемые признаки полностью поддаются переориентации пола. Этот тип влияний наиболее полно проявляется в процессе пубертации и после его завершения. Важно отметить, что программирующие эффекты необратимо изменяют чувствительность клеток-мишеней к регуляторным влияниям. При этом оба типа влияний каждого гормона, как правило, однонаправленны — позитивны или негативны (Розен и др., 1991). Чаще всего программирующие и регуляторные эффекты гормонов в онтогенезе сочетаются друг с другом. Однако в отдельных случаях весь объем половой дифференцировки процесса зависит только от регуляторных влияний (например, структура некоторых покровных образований у куриных).

Гормональное программирование. При рассмотрении данного вопроса следует остановиться на ряде его аспектов, имеющих существенное значение для его понимания.

Гормональные факторы и основные объекты программирования. Как уже отмечалось у млекопитающих нейтральный пол женский. Секретируемые гонадами млекопитаю-

щих Е у женских особей, а тем более у мужских, как правило, не выполняют детерминирующей роли, а представляют собой регуляторные усилители генетической программы клеток-мишеней. В то же время Ан семенников у млекопитающих — ведущие гормональные детерминаторы (индукторы) вторичного мужского пола, исправляющие генетическую программу базисного (рис. 74). Если произвести раннюю кастрацию самцов в эмбриогенезе, то у таких животных необратимо развиваются вторичные жен-

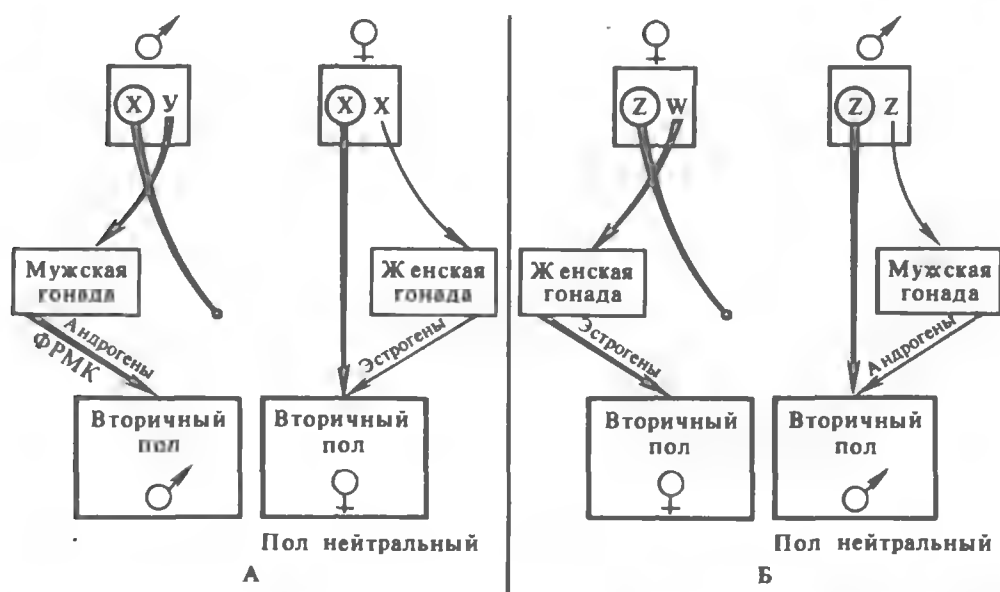


Рис. 74. Генетическая и гормональная программы становления вторичного пола у млекопитающих (А) и птиц (Б)

ские половые признаки. Если же эмбрионам или неонатальным животным женского пола ввести тестостерон, то, несмотря на наличие яичников, они необратимо маскулинизируются (Вундер, 1980; Бабичев, 1981; Уилсон и др., 1981). Программирующий эффект Ан прослеживается в различных полдифференцируемых структурах организма.

Соматическая мужская половая система (аксессуарный аппарат) состоит из ряда миепителиальных железистых и выводящих структур, участвующих в формировании и извержении спермы (рис. 75). Эта система формируется из трех эмбриональных закладок: 1) вольфовых (мезонефральных) протоков — мужских монопотенциальных зачатков; 2) урогенитального синуса; 3) урогенитального бугорка (рис. 76). Последние два бипотенциальны. Установлено, что Ан, секретируемые зародышевыми семенниками, быстро детерминируют: развитие вольфовых протоков и дифференцировку из них эпидидимиса (придатка семенника), отводящих протоков, семенных

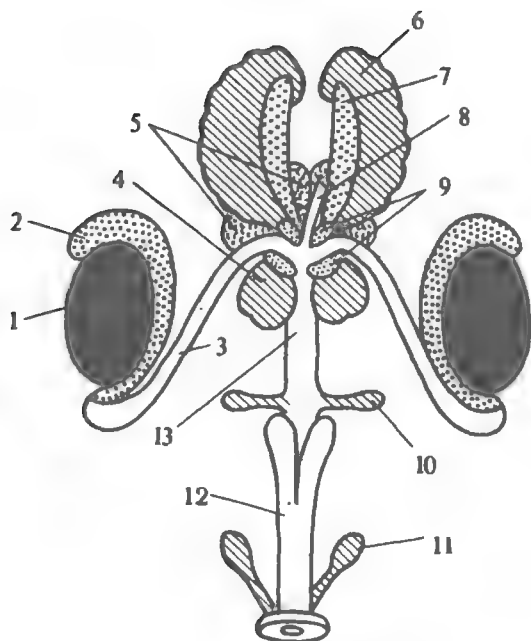


Рис. 75. Структура полового аппарата самца крысы:

1 — семенник, 2 — придаток семенника (эпидидимис), 3 — семявыносящий проток, 4 — вентральная простата, 5 — дорсальная простата, 6 — семенные пузырьки, 7 — коагуляторная железа, 8 — шейка мочевого пузыря, 9 — ампулярная железа, 10 — купферовы железы, 11 — препуциальные железы, 12 — пенис, 13 — уретра

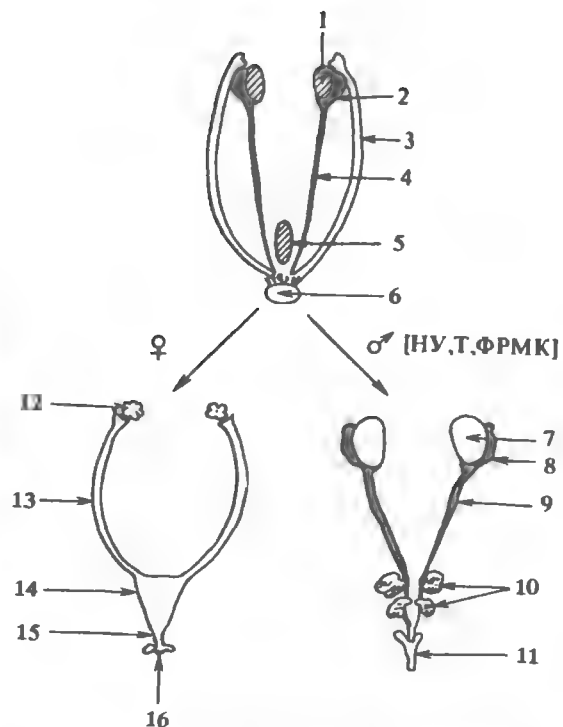


Рис. 76. Эмбриональное развитие гонад и полового тракта из зачатков у самок и самцов млекопитающих:

1 — недифференцированная гонада, 2 — мезонефрон, 3 — мюллеров проток, 4 — вольфов проток, 5 — мочеполовой синус, 6 — половой валик и половые складки, 7 — семенник, 8 — эпидидимис, 9 — семявыносящий канал, 10 — акцессорные железы, 11 — пенис, 12 — яичник, 13 — яйцевод, 14 — матка, 15 — вагина, 16 — наружные гениталии; остальные обозначения см. в тексте

пузырьков и коагуляторных желез; формирование из урогенитального синуса предстательной железы (простаты), купферовых желез и мочеиспускательного канала; дифференцировку из урогенитального бугорка (валика) наружных мужских гениталий. Кроме того, тестикулярные Ан в эмбриогенезе необратимо ингибируют развитие зачатков молочных желез. Вместе с тем инволюция мюллеровых (парамезонефральных) каналов — монопотенциальных зачатков женской половой системы — практически независима от Ан и индуцируется ФРМК. Если Ан и ФРМК в эмбрионах мужского организма не действуют, у животных развиваются женские половые органы (см. рис. 74).

Программирующая функция тестикулярных Ан у млекопитающих реализуется на ранних этапах онтогенеза и в головном мозге. Прежде всего это касается гипоталамических центров, определяющих характер (паттерн) секреции гонадотропинов

гипофизом. Эти центры представлены двумя структурами: 1) циклическим центром, обуславливающим ритмический характер секреции гонадотропинов в женских половых циклах и локализованным в преоптической области переднего гипоталамуса; 2) тоническим центром, обуславливающим постоянную секрецию гонадотропинов и локализованным в аркуатной области медиобазального гипоталамуса. Циклические центры функционируют только у взрослых женских особей, а тонические — у особей обоего пола. Андрогены в эмбриогенезе (у кролика, морской свинки и др.) или в неонатальном периоде (у крысы, мыши, хомячка) необратимо выключают циклические центры, уменьшая их размеры, тормозя синаптогенез и синтез ЕР. Этот эффект гормонов осуществляется на ранних этапах индивидуального развития, но проявляется отставленно во времени — в период пубертации. Такие отставленные детерминирующие эффекты обозначают термином «гормональный импринтинг» («запечатление»). В эти же ранние периоды онтогенеза самцов происходит Ан-импринтинг гипоталамических центров полового поведения — необратимая стимуляция мужских центров в медиопреоптической области и необратимое торможение женских центров в области вентромедиальных ядер. Та же ситуация имеет место и в лимбической системе, а также в сакральных областях спинного мозга, имеющих прямое отношение к мотивации и реализации сексуального поведения соответственно.

При отсутствии мощного программирующего действия Ан в эмбриогенезе или неонатальном периоде различные половые центры необратимо феминизируются.

Важно подчеркнуть, что детерминирующему воздействию Ан подвергаются не только центры мозга, контролирующие репродуктивные функции, но и центры, регулирующие пара- и экстрасексуальные функции. Так, ранняя андрогенизация определяет на уровне гипоталамо-гипофизарной системы во взрослом состоянии мужской паттерн секреции СТГ: для самцов крысы типичен пульсирующий его характер с высокоамплитудными пиками секреции, повторяющимися каждые 3–4 ч; женский же паттерн характеризуется сглаженной ритмичностью с высоким базальным уровнем секреции гормона и низкоамплитудными ее пиками (Янсон, Фроман, 1987). Дифференцированные по полу паттерны секреции СТГ обуславливают у половозрелых животных различную интенсивность продольного роста, массы тела и некоторых функций печени у самцов и самок. Установлено также, что Ан-импринтингу подвергаются центры мозга, контролирующие неполовую агрессивность, пищевые рефлексy, поздние фазы сна, мышечный тонус (стимулирующий эффект); солевую

предпочтительность, мышечный тонус, подвижность в открытом поле (тормозящий эффект) и т.д. (Вундер, 1980; Дёрнер, 1981). Полдифференцирована и продукция таких гипоталамических гормонов, как окситоцин, вазопрессин, КРФ, ТРФ (Манин, Делост, 1984; Уильямс и др., 1985).

Еще одним важнейшим пунктом необратимого полдифференцирующего действия Ан является печень — «метаболический мозг», центральная метаболическая система (Розен, Смирнова, 1988, 1990). В этом органе интеграции репродуктивных и адаптивных процессов подвергаются гормональному импринтингу десятки процессов, включающихся в различные направления его полифункциональной деятельности. Интересно, что запечатление Ан-эффектов в печени может осуществляться двумя путями: непосредственно, под прямым действием тестостерона на гепатоциты (Розен и др., 1985–1991; Смирнова и др., 1985–1991); опосредованно, через детерминацию паттерна секреции СТГ, под влиянием которого дифференцируется по полу паттерн экспрессии функций гепатоцитов (Густафссон и др., 1979–1988). У самцов в печени преобладают процессы, имеющие отношение к репродуктивной и ростовой функциям, интенсивность адаптивных реакций, у самок — процессы резервирования и сопряжения репродуктивных и адаптивных процессов (Розен и др., 1991).

Очевидно, репродуктивные органы, мозг и печень — основные объекты детерминирующего эффекта тестикулярных андрогенов у самцов млекопитающих.

Оценивая роль Ан как главных факторов реализации гормональной программы млекопитающих необходимо учитывать следующее. С одной стороны, секретируемый тестостерон, программируя дифференцировку некоторых органов, может сам оказывать на них прямое дифференцирующее влияние. Тестостерон — прямой индуктор развития вольфовых протоков и из них эпидидимиса, семенных пузырьков и других структур, а также необратимой маскулинизации ряда функций печени. С другой стороны, детерминирующие эффекты тестостерона могут реализоваться только или преимущественно через посредство его тканевых метаболитов — 5α -ДТ и Е (Уилсон и др., 1981; Резников, 1982–1989). Так, морфогенез простаты и других производных уrogenитального синуса в основном определяется 5α -ДТ. В то же время маскулинизация наружных гениталий и молочных желез целиком индуцируется этим метаболитом. По-видимому, морфогенетические эффекты самих Ан у самцов усиливаются Е, повышающими концентрацию АР в тканях-мишенях. Вместе с тем необратимое торможение циклических центров гипоталамуса, а так-

же маскулинизация центров полового и экстрасексуального поведения прямо опосредуются E_2 и катехолэстрогенами, образующимися из тестикулярного тестостерона под действием тканевой ароматазы и 2,4-гидроксилазы.

Однако эндогенные E и тестостерон у самок маскулинизирующим эффектом в мозге не обладают, что обусловлено рядом моментов: низким уровнем половых стероидов у женских эмбрионов, низкой активностью в их мозге ароматазы и 2,4-гидроксилазы, низким содержанием эстрогенных рецепторов в нейронах женского эмбрионального мозга. У крысы и мыши предотвращение маскулинизации нервных центров E может также зависеть от присутствия в крови эстрогенсвязывающего α -фетопротейна (Дёлер, 1987).

Говоря о решающей роли Ан семенников и их тканевых метаболитов в необратимой перестройке базисного пола у млекопитающих, необходимо отметить, что детерминирующий эффект Ан, по крайней мере в печени, может реализоваться лишь при потенцирующем действии СТГ или пролактина (Смирнова и др., 1985–1990).

У птиц и шпорцевой лягушки — главные детерминаторы вторичного пола овариальные E , перестраивающие у этих животных мужской нейтральный пол. Наиболее полно это показано для дифференцировки яйцеводов и печени.

Яйцеводы у самок яйцекладущих — не только проводниковый орган для яйцеклетки, но и сложная железистая структура, участвующая в формировании белочной оболочки яйца. Трубочатые железы и бокаловидные клетки зрелого яйцевода птиц секретируют примерно 40 белков, формирующих белочную оболочку, выполняющую питательную и защитную функции. Приблизительно 90% оболочки составляют 5 белков: овальбумин (до 60%), кональбумин, овомукоид, лизоцим и авидин. Формирование яйцевода, дифференцировка его железистого аппарата и синтез секретируемых железами главных белков полностью эстрогензависимы (Шимке и др., 1973). У неполовозрелых самок яйцекладущих E детерминируют дифференцировку трубчатых желез, облегчают развитие бокаловидных и цилиарных клеток, уровень синтеза EP , а также PR , GR и AR . После того, как детерминирующие эффекты E завершаются, эти гормоны становятся способными обратимо индуцировать синтез главных белков трубчатых желез — овальбумина, кональбумина, овомукоида и лизоцима.

Индукцирующий эффект гормонов в отношении синтеза указанных белков абсолютно необходим для этого процесса: без гормонов он не происходит. Однако после программирующего действия E аналогичную способность индуцировать синтез тех же белков в труб-

чатых железах приобретают прогестины, глюкокортиконы и отчасти андрогены (О'Мэлли и др., 1975; Палмитер и др., 1981). При этом прогестины одновременно приобретают способность индуцировать синтез авидина в бокаловидных клетках и регулировать деятельность цилиарных клеток, способствующих продвижению яйцеклетки по яйцеводу. Все эти гормональные эффекты носят регуляторный (обратимый) характер и являются следствием разных направлений предварительных программирующих влияний Е-цитодифференцирующих эффектов и стимулирующего действия на уровень ПР, ГР и АР в дифференцированных клетках. Очевидно, возможность однотипного действия разных гормонов на яйцеводы объясняется однотипной чувствительностью ГЧЭ к разным гормонорецепторным комплексам.

Печень у самок яйцекладущих животных служит органом, непосредственно участвующим в репродуктивных процессах. Так, в гепатоцитах половозрелых самок синтезируется семейство белков вителлогенинов — предшественников белков желточных дисков яйцеклетки. Эти белки секретируются печенью в кровь, оттуда эндцитируются ооцитами яичника, превращаясь в основные трофические белки яичного желтка фосвитин (М.м. около 40 кД) и липовителлин (М.м. примерно 290 кД). Печеночные вителлогенины — семейство сходных гомодимерных или гомотетрамерных Са-связывающих фосфолипогликопротеинов с М.м. мономера 200–220 кД. У шпорцевой лягушки имеются 4, а у кур — 3 изоформы вителлогенина (Гловер, 1953; Тата, 1975, 1989). Кроме того, в печени наряду с вителлогенинами образуются и другие белки, экспортируемые в желтки ооцитов — липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и витаминсвязывающие белки (Тата, 1989). Оказалось, что все группы печеночных белков, поступающих в ооциты, эстрогензависимы. При этом синтез вителлогенинов абсолютно эстрогензависим: он осуществляется только в присутствии гормонов. После максимальной Е-стимуляции этот белок может составлять 90% белков, секретируемых печенью и циркулирующих в крови. У самок вителлогенины быстро поглощаются яичниками. У самцов же эти долгоживущие белки могут циркулировать в крови около 2 месяцев и обуславливать гибель животных из-за недостаточности других печеночных белков в крови — гемоглобина, альбумина и т.д.

Детерминирующий эффект яичниковых Е на продукцию зависимых от них белков в гепатоцитах в пубертатном периоде сводится к необратимому повышению уровня ЕР, реактивности к ним ГЧЭ генома и соответственно к резкому увеличению чувствительности клеток к данным гормонам (Чен и др., 1982; Шапирс, 1982). После предварительной детерминации лаг-период и скорость нарастания

синтеза печеночных белков при последующей регуляторной индукции эстрогенами необратимо и существенно изменяются. Так, лаг-период индукции сокращается с 3–12 дней до 1–3 ч.

Программирующие эффекты овариальных Е у яйцекладущих также показаны для развития наружных гениталий, центров мозга и ряда покровных тканей (Вундер, 1980).

Критические периоды программирования. Программирующие эффекты А_n могут быть реализованы в строго определенные периоды онтогенеза. Такие интервалы времени называют критическими (сенситивными) периодами. Они обусловлены генетической программой тканей-мишеней и определяют длительность их чувствительности к детерминирующим эффектам половых стероидов. Критические периоды основного направления А-зависимой половой дифференцировки у млекопитающих ограничены узкими временными рамками и жестко приурочены к определенным ранним стадиям онтогенеза — эмбриогенезу/неонатальной стадии. После завершения критических периодов генетическая программа становится стабильной, детерминирующие влияния А_n уже не могут реализоваться, и половой фенотип остается базисным (Уилсон и др., 1981; Розен, Смирнова, 1990). При относительно длительном эмбриогенезе (человек, кролик, морская свинка) эти периоды укладываются в рамки эмбрионального развития. При короткой беременности (крыса, мышь, хомячок) критические периоды захватывают и неонатальный период. Рамки критических периодов обычно сдвигаются в сторону более поздних стадий онтогенеза в ряду: вольфовы каналы и их производные — уrogenительный синус и его производные — гипоталамические центры — печень. Начало критических периодов приурочено почти всегда к эмбриональной стадии, а конец — к ее завершению или неонатальному этапу. Так, у крысы конец критического периода для необратимой маскулинизации полового тракта — 19–20-й дни эмбриогенеза, для торможения циклических центров 7–10-й дни неонатальной жизни (Мицкевич, 1978). Интересно, что в некоторых случаях критический период может не иметь верхней границы, и программирующий эффект половых гормонов тогда может реализоваться в течение всей жизни организма (Розен и др., 1986–1991). Такие варианты показаны для детерминации функций печени — А_n-зависимой у млекопитающих и Е-зависимой у птиц и аналогичных групп животных.

Необходимо отметить, что в критические периоды программирования имеет место исходная дифференцировка, определяющая основное направление полового типа гистогенеза и функционирования тканей-мишеней. Однако завершение и стабилизация программирования может осуществляться в пубертатном периоде.

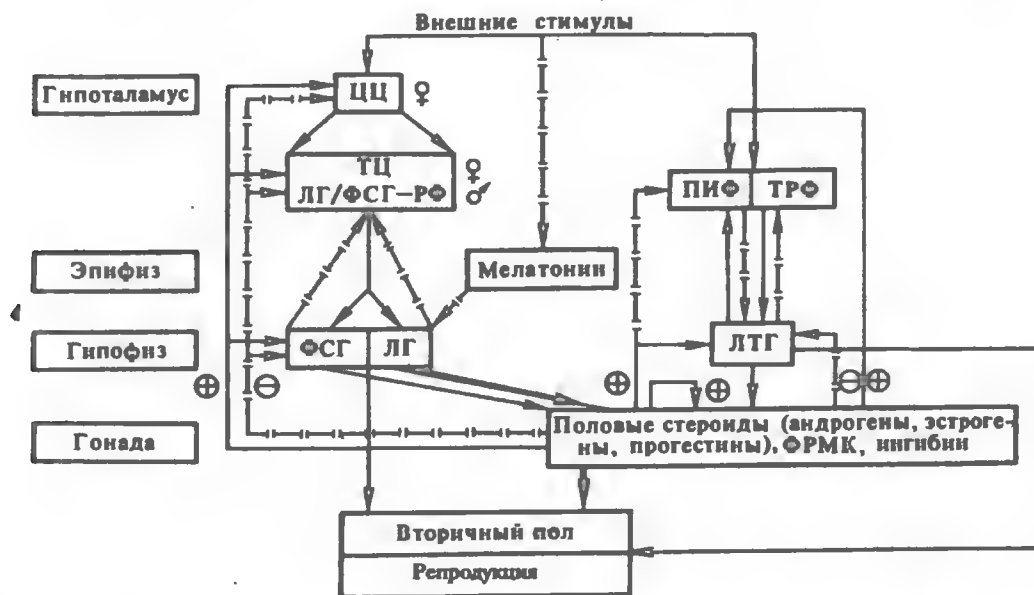


Рис. 77. Эндокринный контроль формирования вторичных половых признаков и репродуктивных функций:

ФРМК — фактор регрессии мюллеровых каналов, ТЦ — тонический центр, ЦЦ — циклический центр; сплошными стрелками обозначена стимуляция, прерывистыми — торможение

ловозрелых животных, исходно дифференцированных по полу, проявление вторичных половых признаков и их физиологическая реализация полностью зависят от уровня секреции гормонов на разных уровнях функциональной системы. При выключении гормональных влияний у половозрелых особей репродуктивная система, несмотря на заложенную ранее программу, практически не способна функционировать, и процессы размножения не могут осуществляться. Под непосредственным регуляторным влиянием гормонов (в основном половых) у половозрелых животных протекают сезонные и суточные изменения половой активности, интенсивность сперматогенеза, женские половые циклы, контус, беременность, роды, выхаживание потомства. Угасание репродуктивных функций при старении — следствие закономерного возрастного затухания нейроэндокринных процессов и, в частности, репродуктивной эндокринной функции (Вундер, 1980; Розен и др., 1991). Таким образом, реальный период времени проявления регуляторных влияний гормонов в онто-

генезе начинается в препубертатный период и затухает при старении. Как и в случае программирования, главные эффекторныe гормоны в регуляции репродуктивной системы — Ан и Е.

Эффекты Ан. В мужском организме доминирующую роль в регуляции вторичного пола играют тестикулярные Ан и регуляторные эффекты Ан воспроизводятся как секретируемым тестостероном, так и различными его метаболитами (мультиметаболитный механизм регуляции). Вероятно, самому тестостерону принадлежит роль ведущего стимулятора анаболических процессов в разных органах-мишенях и позитивного регулятора ряда функций печени и почек. 5 α -DT — главный митогенный фактор в акцессорном аппарате, стимулятор сперматогенеза и активатор метаболических процессов в мужских половых органах. Е и андростандиолы — регуляторы функций нейроэндокринной системы и центров поведения. Тестостерон, 5 α -DT и андростандиолы при этом действуют через AP, а Е — через EP (Мейнуоринг, 1977). Регуляторные эффекты Ан у млекопитающих абсолютно необходимы для завершения и реализации маскулинизации. Введение этих гормонов неполовозрелым особям вызывают гипертрофию и гиперплазию мужского полового аппарата, стимуляцию его функций, активацию мужского полового поведения и т.д. Кастрация взрослых животных уже через 10–14 дней приводит к гипотрофии и гипоплазии мужских половых органов, торможению их деятельности, резкому снижению половых и экстрасексуальных поведенческих и обменных реакций. Введение же кастрированным животным тестостерона дозозависимо (150–1000 мкг) нормализует все эти процессы. Ан оказывают также мощное регуляторное действие на мозг, многие функции печени, почек, слюнных желез и т.д.

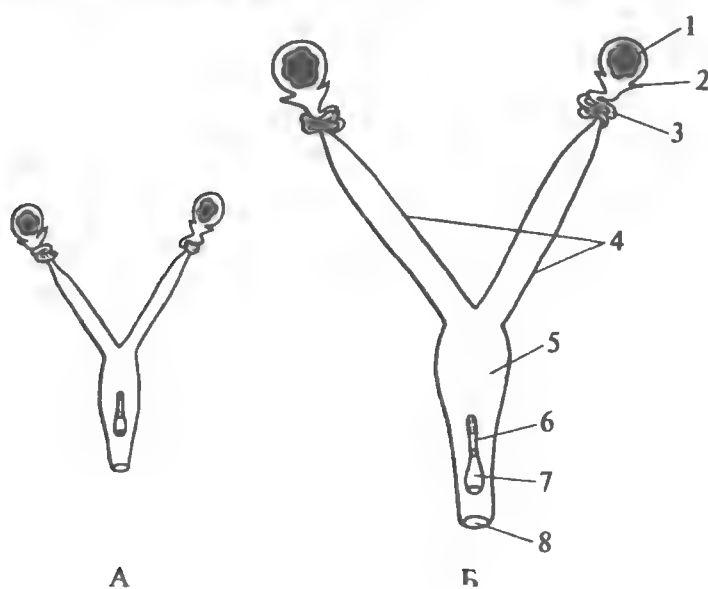
Следует помнить, что Ан секретируются и яичниками в высоких количествах. Но если у мужских особей млекопитающих Ан — ведущие факторы маскулинизации, в женском организме эти гормоны в соответствии с заложенной программой пола в репродуктивной системе могут по конечным эффектам становиться дополнительными факторами феминизации, синергичными Е (Юдаев, Покровский, 1972; Ханда и др., 1987; Баум и др., 1987). Очевидно, направление регуляторных эффектов Ан в физиологических условиях определяется не только природой гормонов, но и свойствами полдифференцированных органов. Так, активные Ан способны вызвать у женских особей стимуляцию роста матки и яйцеводов, открытие влагалища, регуляцию секреции ЛГ и ФСГ гипофизом и через посредство ЛГ овуляцию, активацию женского полового поведения. Предполагают, что феминизирующие эффекты Ан в женских организмах осуществляются с помощью превращения Ан в Е, связывания андростандиолов с EP, действия AP в женском организме. Необходимо

подчеркнуть, что синергизм Ан и Е в организмах млекопитающих проявляются не во всех органах и лишь при физиологических условиях. При патологической гиперсекреции Ан надпочечниками (адреногенитальный синдром) или яичниками (арренобластомы, синдром Штейна—Левенталя) у женщин развивается вирилизация (маскулинизация) организма (Старкова, 1973). При высоких концентрациях Ан в женском организме эти гормоны начинают проявлять свои исходные свойства вопреки сложившейся программе женского пола. Кроме того, следует указать, что в печени Ан и Е — как правило, антагонисты и в физиологических условиях (Смирнова и др., 1985).

В отличие от млекопитающих у птиц только часть вторичных половых признаков зависит у половозрелых самцов от регуляторного влияния Ан (Пезар, 1928). Это половые инстинкты у всех видов, структура гортани у певчих птиц, развитие петушьего гребня и бородок. Указанные признаки резко редуцируются после кастрации и обратимо стимулируются введением Ан кастрированным или неполовозрелым животным. Такие же вторичные половые признаки самцов, как яркое оперение, размеры петушиного хвоста, наличие шпор у куриных, зеленая окраска перьевого покрова головы у селезня независимы от регуляции Ан, а определяются базисной мужской программой и низким уровнем Е. Как уже отмечалось, Ан у самок ряда яйцекладущих способны оказывать в яйцеводах эффекты, во многом синергичные эффектам Е.

Эффекты Е. Эти гормоны в пубертатном и постпубертатном периодах играют решающую роль в окончательной феминизации организма.

У женских особей млекопитающих Е прежде всего завершают формирование органов их женской половой сферы — влага-



лица (вагины), матки и яйцеводов (фаллопиевых труб) (рис. 78). Эти гормоны дозозависимо стимулируют рост и дифференциров-

Рис. 78. Половой аппарат неполовозрелой (А) и половозрелой (Б) самок крысы:

1 — яичник, 2 — ампула, 3 — яйцевод, 4 — рога матки, 5 — вагина, 6 — уретра, 7 — клитор, 8 — наружное половое отверстие

ку вагины, разрастание и расслоение ее эпителия, процесс эструса (течки) — ороговение и слущивание эпителиальных клеток. Е вызывают гиперемию влагалища и повышают кислотность его секрета. У ряда грызунов вагина до наступления полового созревания закрыта; Е (и андростандиолы) обуславливают ее открытие (Аллен, Дойзи, 1923; Эскин, 1951). Е вызывают увеличение размеров матки, обусловленное гиперплазией и гипертрофией ее слизистой оболочки (эндометрия) и гладкомышечного слоя (миометрия) (рис. 79). Главный

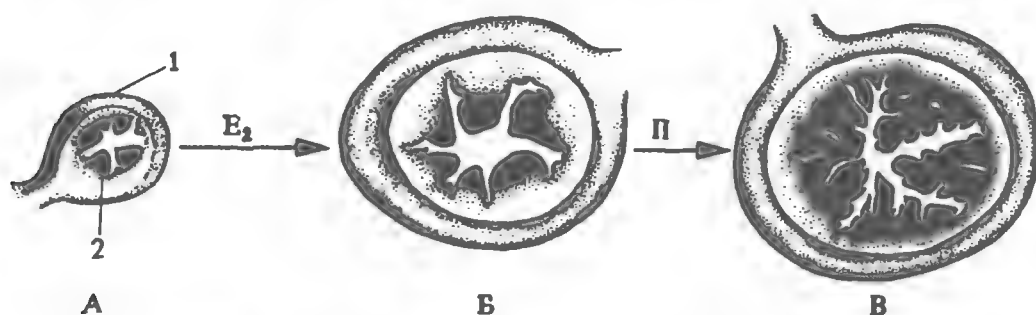


Рис. 79. Влияние эстрадиола (E_2) и прогестерона (Π) на матку крольчихи (поперечные срезы)

А — матка неполовозрелого животного; Б — после инъекций E_2 ; В — после инъекций E_2 и Π : 1 — миометрий, 2 — эндометрий

эстроген яичников E_2 при однократном введении в интервале физиологических доз 0,05–10 мкг вызывает два ряда дозозависимых эффектов — ранних и кратковременных, поздних и длительных (Хайзоу, 1959; Кларк и др., 1973). К первым (15 мин–8 ч) относятся обводнение (имбибиция) эндометрия, усиление фосфорилирования и окисления глюкозы, аккумуляция эозинофилов из крови, секреция простагландинов и факторов роста, ранний подъем синтеза РНК. Вторые эффекты (6–28 ч) включают в себя поздний подъем синтеза РНК и общего белка эндо- и миометрия, их гипертрофию и гиперплазию. Отметим, что в отличие от E_2 его метаболит E_3 воспроизводит при однократной инъекции только некоторые кратковременные эффекты на матку в силу быстрого его катаболизма. Под действием E_2 также происходит стимуляция сокращений миометрия, обусловленная Е-зависимым повышением его чувствительности к окситоцину, к влияниям симпатической нервной системы, к эффектам простагландинов. Е стимулируют у млекопитающих также рост яйцеводов и их сократимость (Уитни, Бердик, 1965). Один из важнейших объектов действия Е — молочные железы. В этих железах данные гормоны вызывают главным образом развитие и разветвление протоков, но не альвеол, в которых образуется молоко (Савченко, 1967). Е оказывают также сильное регуляторное действие на яичник —

на формирование фолликулов, их кровоснабжение, синтез в них прогестерона, повышение чувствительности фолликулярного аппарата к пролактину и гонадотропинам (Мюллер, 1967; Пеллузо и др., 1981).

Важнейшее общее действие Е во всей репродуктивной системе и других органах — их сенсибилизирующий эффект по отношению к многим гормонам: прогестинам, Ан, пролактину, катехоламинам и т.д. (Розен, Смирнов, 1981). Е оказывают непосредственное влияние на регуляцию и саморегуляцию в функциональной системе гипоталамус—гипофиз—гонады. В этой системе Е позитивно контролирует в женском организме дифференцировку и функциональную активность гонадотрофов и лактотрофов в гипофизе, стимулируют циклические центры гипоталамуса (Флерко и др., 1972; Бабичев, 1981; Кастрилло и др., 1989). Эстрогенные гормоны — стимуляторы женского полового поведения (Вундер, 1980).

Наряду с регуляторным действием на репродуктивную систему у женских особей Е способны оказывать контролирующие влияния и на функции ряда других тканей. Так, эти гормоны — стимуляторы синтеза ряда белков печени: белков, участвующих в транспорте гормонов и витаминов; ангиотензиногена, ряда липопротеидов. Вместе с тем Е ингибируют в печени продукцию особого эстроген-связывающего белка (ОЭСБ), α_2 -глобулина, множества ферментов метаболизма стероидов и ксенобиотиков; маркеров старения (Густафссон и др., 1983; Розен, 1983, 1990; Рой и др., 1983, 1989). Известны также эффекты Е на функции переднего гипоталамуса (секреция окситоцина и вазопрессина), почек (синтез ренина, натрийуретическая функция), усиленное отложение жира в адипозной ткани, характер оволосения тела, торможение роста скелета. В экстрасексуальных органах и тканях Е и Ан и в женских, и мужских организмах, как правило, антагонисты. Вместе с тем, Ан и Е, образующиеся у мужских особей в семенниках или в процессе периферического метаболизма из тестостерона, часто проявляют в репродуктивной системе синергические эффекты. Так, оба типа гормонов в физиологических условиях вызывают у самцов пролиферацию эпителиальных клеток в семенных пузырьках и простате, тормозят секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом, стимулируют мужское половое поведение (Розен и др., 1991). Как и в случае феминизирующего действия Ан у женских особей, маскулинизирующий эффект Е у мужских — может осуществляться в ряде органов лишь при физиологических концентрациях. При патологической гиперсекреции Е в случае эстрогенактивной гиперплазии коры надпочечников или в условиях нарушения обмена Ан при циррозах печени у мужчин

развиваются симптомы феминизации мужского организма (Розен и др., 1991).

О регуляторных эффектах Е у яйцекладущих уже говорилось в разделе, посвященном их программирующим эффектам. Следует добавить, что у этих видов животных прогестины — стимуляторы оогенеза, а Е — его ингибиторы (Детлаф, 1966; Масун, 1972). Отметим также, что неотенины у насекомых — важнейшие регуляторы вителлогенеза и на уровне синтеза вителлогениноподобных белков жировым телом, и на уровне их заката ооцитами (Барк, 1971).

Эффекты прогестинов (П). В процессы регуляции половой дифференцировки, в основном репродуктивной системы организма, включается еще одна группа половых стероидов гонад — прогестинов. Особо важную роль прогестерон и его активные производные играют в женском организме в процессе и после полового созревания. Эти гормоны яичников обуславливают у млекопитающих: развитие молочных желез (их альвеолярного аппарата); протекание женских половых циклов; позднее развитие всех женских половых органов; инициацию и поддержание беременности. При этом эффекты П реализуются лишь на фоне действия Е, сенсibiliзирующих все компоненты репродуктивной системы к влиянию гестагенов за счет резкого увеличения синтеза ПР в клетках-мишенях (Розен и др., 1991). На рис. 79 схематически изображены эффекты Е и П на матку. Прогестины секретируются в высоких количествах и семенниками. Роль этих гормонов в мужских организмах, видимо, сводится к действию их как антиандрогенов (Бардин и др., 1976, 1981).

У яйцекладущих животных П — главные регуляторы бокаловидных клеток (синтез авидина), синергисты Е в стимуляции синтеза белков трубчатых желез и функции цилиарных клеток в яйцеводах (см. выше). Кроме того, П у этих животных — важнейшие регуляторы женских половых циклов (Шимке, 1975; Нафтолин, 1981). Основные эффекты гестагенов у яйцекладущих также реализуются лишь в условиях сенсibiliзирующего действия Е.

Роль гонадотропинов и пролактина. Гонадотропины, пролактин (ПЛ) и контролирующие их продукцию гипоталамические РФ начинают секретироваться еще в эмбриогенезе. Однако роль этих гормонов в становлении полдифференцированных функций гонад на этой стадии развития ограничена. В пубертатном периоде регуляторные функции гипоталамо-гипофизарной системы окончательно формируются, дифференцируются по полу и усиливаются под иницирующим действием половых стероидов. В это время окон-

чательно складывается система прямых и обратных связей в данной функциональной оси (Вундер, 1980, 1990; Остин, Шорт, 1987). В это же время к деятельности гипоталамуса, гипофиза подключается и эпифиз, тормозящий гонадотропные функции гипофиза (см. рис. 77). ЛГ у мужских особей стимулирует в семенниках рост клеток Лейдига и продукцию в них тестостерона; у женских особей он стимулирует рост фолликулов в яичнике, биосинтез в них Е и П, овуляцию, развитие желтых тел и биосинтез в них П. ФСГ у самцов стимулирует развитие клеток Сертоли и продукцию этими клетками ингибина и андрогенсвязывающего белка эпидидимиса, а также некоторые стадии сперматогенеза и сенсibiliзирует клетки Лейдига к ЛГ. ФСГ у самок повышает чувствительность овариальных фолликулов к ЛГ и вместе с последним усиливает рост и созревание фолликулов, а также синтез ингибина. В организмах обоего пола ПЛ сенсibiliзирует клетки гонад к действию ФСГ и ЛГ, вместе с СТГ может потенцировать или опосредовать программирующие и регуляторные эффекты половых стероидов в печени. Важнейшая функция ПЛ — дифференцировка альвеолярного аппарата молочных желез и стимуляция лактации у самок млекопитающих, а также развитие особых зубных желез у птиц, продуцирующих питательное молочко, при помощи которого вскармливается потомство. Кроме того, ПЛ у всех видов стимулирует инстинкты выхаживания потомства (Николь, Берн, 1972).

В свою очередь гонадотропины также способны оказывать экстрагонадальные эффекты. Так, они сенсibiliзируют периферические ткани-мишени к действию Ан и Е, повышают активность 5α -редуктазы в органах мужской половой сферы и других ферментов метаболизма Ан в почках (Коренман и др., 1974; Шрифферс и др., 1976). У птиц ФСГ, вероятно, способен вызвать появление брачного наряда у самцов.

В связи с действием ФСГ в разных тканях следует упомянуть роль ингибина, продуцируемого под регуляторным влиянием ФСГ в гонадах обоего пола. Ингибин (фолликулостанин) — ингибитор продукции ФСГ гипофизом.

Роль других гормонов. Регуляторные эффекты половых стероидов в тканях-мишенях существенно зависят не только от гонадотропинов и ПЛ, но и комплекса гормонов общеметаболического действия. Половые стероиды в этом плане следует рассматривать как доминирующие компоненты в мультигормональных ансамблях прямого контроля вторичных половых признаков (Розен, 1983, 1985, 1990). В частности, для развития и активного функционирования простаты наряду с Ан необходимы не только ПЛ, но и окситоцин, и инсулин, в то время как тиреоидные гормоны тормозят функции этой

железы. Для проявления анаболических эффектов Ан необходим СТГ — также важнейший сенситизатор эффектов Е в печени (Розен и др., 1991). В регуляции образования спермы участвуют вместе с Ан и ФСГ и ретиноевая кислота. Наглядным примером множественного контроля репродуктивных процессов является мультигормональная регуляция развития молочных желез у женских особей млекопитающих. В данный мультигормональный ансамбль в качестве необходимых позитивных факторов вместе с Е, прогестинами и ПЛ включаются СТГ, ХСМ, инсулин, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, в качестве негативных — Ан (Тёркингтон, 1973).

Помимо периферических эффектов некоторые гормоны обще-метаболического действия могут оказывать регуляторные влияния и на гипоталамо-гипофизарном уровне репродуктивной функциональной системы. По-видимому, АКТГ и кортикостероиды в высоких концентрациях тормозят нормальное функционирование гонад на этом уровне (Селье, 1936; Бамбино, Сюч, 1980). Вместе с тем для полноценного формирования и реализации функций системы гипоталамус-гипофиз-гонады необходимо нормальное функционирование щитовидной железы (Вундер, 1957).

Таким образом, половые стероиды под контролем их секреции со стороны гипоталамуса, эпифиза и гипофиза и в составе специализированных мультигормональных ансамблей регуляторно завершают половую дифференцировку организмов, обуславливая этим реализацию процессов размножения у мужских и женских особей.

В практическом плане необходимо отметить, что на базе полной половой дифференцировки организмов в целом могут развиваться ползависимые заболевания как репродуктивной системы, так и многие другие заболевания. В частности, атеросклероз, подагра, нодозный периартериит — преимущественно мужские заболевания; желчно-каменной болезнью, ревматизмом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, гипотониями, остеоартрозом, тиреотоксикозом значительно чаще страдают женщины. Полдифференцированной оказывается эффективность лекарственных средств и токсинов (Розен и др., 1991).

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ РАЗМНОЖЕНИЯ

Половое развитие мужских и женских особей завершается способностью гонад образовывать соответствующие активные гаметы (сперматозонды и ооциты II порядка), становлением всей совокупности вторичных половых признаков организма и готовностью его к размножению. Определяющую роль в регуляции процессов полового размножения у позвоночных играет гормональная система гипоталамус — гипофиз — гонады. Наряду с этой системой в эндокринной регуляции репродуктивных процессов существенное значение имеют ЛТГ и контролирующие его продукцию РФ, а также окситоцин, мелатонин и некоторые другие гормоны (см. рис. 77). У насекомых процессы размножения регулируются нейросекретом мозга, ювенильными гормонами и, возможно, гормонами гонад.

Интенсивность репродуктивных функций на разных структурно-физиологических уровнях обуславливается не только уровнем секреции соответствующих гормонов, но и изменяющейся чувствительностью тканей к ним. Учитывая силу гормональных сигналов и рецептирующую способность тканей, можно, по-видимому, понять сущность многих сложных процессов, связанных с половым размножением.

В физиологических условиях полноценное функционирование полового аппарата и систем его регуляции осуществляется в течение репродуктивного периода онтогенеза, начинающегося с пубертатного периода и завершающегося старостью, когда половые признаки в той или иной степени регрессируют. Время наступления половозрелости и возраст угасания половой активности у позвоночных, как правило, находятся в прямой зависимости от продолжительности жизни животного и значительно варьируются у разных видов (табл. 14).

Мужские и женские особи, как уже отмечалось, имеют различный тип регуляции половой активности. Для самок типичен циклический характер деятельности гипоталамо-гипофизарно-гонадальной системы, для самцов — ациклический. В отличие от женских особей у мужских, за исключением рыб и некоторых амфибий, гаметогенез и секреция половых гормонов осуществляются в брачный период непрерывно. Вместе с тем и у самцов, и у самок чаще всего бывает определенная периодичность половой активности — сезонная и су-

**Сроки наступления половозрелости
и потери способности к размножению
у представителей некоторых видов позвоночных
(обобщенные средние данные)**

Вид	Продолжи- тельность жизни, годы	Возраст появления готовности к размножению	Возраст потери способности к размножению
Человек			
мужчина	65—70	15—17 лет	60—70 лет
женщина	65—75	14—17 »	45—55 »
Мышь	2—3	7—8 недель	12—15 месяцев
Крыса	2—3,5	8—10 »	16—18 »
Хомячок	2—4	5—15 »	15—17 »
Морская свинка	6—7	3,5—7 месяцев	5—6 лет
Кролик	7—8	5—11 »	5—7 »
Хорек	5—7	10—12 »	5—6 »
Соболь	6—7	1—2 года	5—6 »
Собака	8—15	11—12 месяцев	7—12 »
Кошка	9—12	8—12 »	7—8 »
Курица	5—8	4—7 »	5—7 »

точная. У многих видов животных фактор времени и прежде всего сезонность могут определять возможность полового размножения. Большинство позвоночных животных в зонах умеренного и холодного климата размножаются только в определенное время года (Маршалл, 1956; Бентли, 1976). Выявляются два варианта сезонности репродуктивных процессов: в одном варианте животные размножаются весной или летом, в условиях длинного дня; в другом — осенью или зимой, в условиях короткого дня. К первой группе животных относятся многие виды птиц, лошади, ослы, кошки, большинство куньих, еноты, ко второй — козы, овцы, олени, лисы, барсуки, тюлени (Налбандов, 1964; Мак Доналд, 1971). Видимо, способность размножаться в строго определенное время года создает значительные преимущества для выживания потомства данного вида, обуславливая оптимальные условия обеспечения его необходимой температурой среды, пищей, водой и т.д.

Сезонность репродуктивных процессов определяется комплексом стимулов. Внешние факторы, стимулирующие активность гипоталамо-гипофизарно-гонадальной системы, осуществляют свои эффекты через головной мозг, а также эпифиз, с которыми данная

система взаимосвязана. Внешние факторы в сезоны размножения, возбуждая определенные центры мозга и затормаживая функции эпифиза, стимулируют секрецию гипоталамусом ЛГ/ФСГ-РФ и тормозят гипоталамическую секрецию ПИФ. В результате повышения секреции и снижения секреции мелатонина эпифизом происходит активация продукции гонадотропинов аденогипофизом, в результате же торможения секреции ПИФ усиливается продукция ЛТГ. В стимуляции последней, очевидно, определенную роль играет и ТРФ — стимулятор не только тиреотропной, но и пролактиновой функций гипофиза. Повышение секреции гонадотропинов и пролактина в свою очередь стимулирует биосинтез половых гормонов эндокринными клетками гонад — тестостерона, а также эстрогенов Лейдиговскими клетками тестикул, эстрогенов и прогестинов, а также андрогенов — клетками фолликулов и интерстициальной тканью яичника. ФСГ также усиливает у мужских особей некоторые стадии сперматогенеза в семенных канальцах и секрецию тестостеронсвязывающего белка клетками Сертоли. Пролактин же повышает чувствительность мужских и женских гонад к действию гонадотропинов, увеличивая концентрацию их рецепторов на мембранах разных клеток семенников и яичников. В свою очередь ЛГ повышает чувствительность периферических тканей к андрогенам и эстрогенам. Повышение уровня секреции гонадотропинов и пролактина, а затем продукции половых стероидов включает сезонные половые циклы у самок, а у самцов вызывает стимуляцию сперматогенеза и половой функции в целом. Кроме того, у некоторых видов определенная роль в половой стимуляции принадлежит окситоцину.

Регуляция женских половых циклов будет подробно рассмотрена ниже. Говоря же о сезонных изменениях секреции тестостерона семенниками, следует подчеркнуть, что у самцов некоторых видов животных эти изменения могут быть ярко выраженными. Например, у самцов некоторых куньих (горностаев) в момент спаривания (гона), которое происходит в весенне-летний период, концентрация тестостерона в плазме крови может возрастать в 5 раз по сравнению с состоянием покоя, наблюдающемся в осенне-зимние месяцы. Во время гона отмечается также значительное и устойчивое усиление сперматогенеза. Если в осенние месяцы в семенниках горностаев преобладают сперматогонии, а в зимние — сперматоциты, то с апреля по август — зрелые сперматозоиды (Гуламисейн, Там, 1974). Аналогичная сезонная активация секреции тестостерона и сперматогенеза характерна и для некоторых видов собачьих (Осадчук и др., 1977).

Сезонные изменения внутри- и внешнесекреторной активности тестисов ярко выражены и у певчих птиц.

У большинства видов животных, размножающихся сезонно, ведущую роль в исходной стимуляции репродуктивных процессов играет световой фактор (Роуан, 1925). Вероятнее всего, именно длина светового дня, точнее, характер фотопериодичности, — во многих случаях главный внешний фактор, включающий в определенное время года репродуктивные процессы на уровне гипоталамо-эпифизарно-гипофизарной системы. Варьируя в эксперименте ритм чередования света и темноты, можно существенно влиять на периодичность процессов размножения и их интенсивность. Вместе с тем световой фактор — не единственный климатический регулятор сезонности размножения. В комплекс сезонных факторов включаются также температура, состав пищи и воды, атмосферное давление. У пойкилотермных животных температурный фактор может иметь решающее значение в сезонной стимуляции функций системы гипоталамус — гипофиз — гонады. У некоторых видов лягушек особую роль в сезонной стимуляции половых функций играют факторы питания и химический состав воды (Бентли, 1976).

В отличие от животных, обитающих в зонах умеренного и холодного климата, у животных, обитающих в экваториальном поясе, где климатические и пищевые факторы приблизительно одинаковы в течение всего года, репродуктивные процессы могут осуществляться вне зависимости от сезона.

Аналогично этому человек и некоторые одомашненные или лабораторные животные (домашняя птица, свинья, кролик, морская свинка, лабораторные крыса и мышь) способны размножаться вне зависимости от сезона (Бентли, 1976; Беляев, 1978). При этом способность к постоянному размножению у некоторых видов закреплена генетически. Так, переселение ряда тропических животных в зоны умеренного климата часто не влияет на их способность к внесезонному размножению.

Следует отметить, что и у видов, размножающихся внесезонно, уровень половой активности на протяжении года имеет все же волнообразный характер, зависящий от ряда климатических и пищевых факторов.

Наряду с сезонными ритмами гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы имеют место и суточные ритмы. Показано, что у мужчин наиболее высокий уровень секреции тестостерона выявляется в предутренние или утренние часы, во время REM-фазы сна, характеризующейся сновидениями высокой степени эмоциональности и значительной интенсивностью ряда обменных процессов

(Ивенс и др., 1971). Вероятнее всего, аналогичная картина бывает и у представителей других видов, ведущих дневной образ жизни. У ночных же животных активность половой системы, по-видимому, наибольшая в предночные часы.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ЦИКЛОВ И ИХ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

У женских особей репродуктивные процессы всегда характеризуются специфически закономерной ритмичностью, причем периодическая смена процессов охватывает прежде всего органы женской половой сферы и системы их регуляции (Эскин, 1951).

Основное содержание женских половых циклов по сути дела сводится к гормонзависимой ритмической смене двух альтернативных процессов, обуславливающих оптимальные условия для размножения: 1) готовность женского организма к половому акту и оплодотворению яйцеклетки; 2) обеспечение развития оплодотворенной яйцеклетки (у млекопитающих — готовность к беременности), отрицающее, как правило, возможность дополнительного спаривания и оплодотворения.

Циклический характер репродуктивных процессов у самок в значительной мере определяется половой дифференцировкой гипоталамуса по женскому типу (Баррэклоу, 1961, 1966; Баррэклоу, Горски, 1961; Бабичев, 1969–1973; Вундер, 1969–1973).

Как уже отмечалось (см. гл. 10), половая дифференцировка гипоталамуса происходит под влиянием кратковременного выброса половых стероидов на ранних этапах онтогенеза. В мужском гипоталамусе после полового созревания функционирует только тонический центр аркуатной зоны, а циклический центр преоптической области не работает. В женском же гипоталамусе функционируют циклический и тонический центры. Их совместная деятельность и определяет циклический выброс гонадотропинов базофильными клетками адено-гипофиза.

Однако циклический характер функционирования репродуктивной системы самок обусловлен лишь отчасти женским типом функционирования гипоталамических центров. Последний определяет лишь потенциальную возможность циклических процессов. Реализация же этой возможности осуществляется в результате волнообразного характера роста и созревания фолликулов и желтых тел в яичниках, в которых образуются половые стероиды — эстрогены, прогестины и андрогены под регулирующим влиянием ги-

поталамо-гипофизарной системы (подробнее см. ниже). Периодичность продукции этих гормонов (прежде всего эстрогенов и прогестиннов), зависящая от волнообразно меняющегося функционального состояния яичников, оказывает прямое влияние не только на половой тракт и наружные гениталии женской особи, но и обратное влияние на функционирование центров гипоталамуса. Циклические изменения в уровнях секреции различных овариальных гормонов и соотношениях этих уровней по механизму наружной обратной связи (последовательного сочетания положительной и отрицательной) периодически модулируют функциональное состояние обоих гипоталамических центров и тем самым поддерживают их циклическую деятельность. Малые дозы эстрогенов и прогестиннов стимулируют, а большие — тормозят активность центров гипоталамуса и функции гипофиза. Половые стероиды, с одной стороны, изменяют чувствительность тонического центра к нейромедиаторам (прежде всего к дофамину), образующимся в окончаниях нервных проводников, идущих от преоптической области к аркуатной, с другой, — связываясь специфическими циторецепторами, влияют на уровень активности циклического центра. В итоге половые стероиды ритмически изменяют уровень секреции лю-фоллиберина нейронами аркуатной области гипоталамуса, где этот рилизинг-фактор образуется и срединным возвышением нейрогипофиза, где он депонируется (Флерко и др., 1968; Бабичев, 1973–1981, 1991).

Кроме того, овариальные гормоны могут влиять на чувствительность гипофиза к РФ (Мак Кэнн и др., 1981, 1991).

Таким образом, цикличность половых процессов у женских особей исходно обусловлена двумя рядами взаимосвязанных механизмов: женским типом функционально-структурной организации гипоталамической регуляции, включающей два центра контроля гонадотропных функций гипофиза, чувствительных к изменениям уровней овариальных гормонов; периодичностью деятельности яичников, гормоны которых способны ритмически изменять функциональное состояние обоих центров гипоталамуса и вследствие этого гонадотропных и других функций гипофиза. Только совместное, точно сбалансированное функционирование этих двух механизмов и целостность гипоталамо-гипофизарно-гонадальной системы могут обеспечить реализацию и нормальное течение половых циклов. Если самку млекопитающего подвергнуть ранней андрогенизации (или эстрогенизации) либо разрушить у нее соответствующие зоны гипоталамуса, то цикличность секреции гонадотропинов и функций яичника прекращается. К прекращению циклической деятельности гипоталамических центров и секреции гонадотропинов приводит и овари-

эктомия самок. Собственно половая цикличность у самок (инфразидный ритм) всегда строго согласована с суточным (циркадным) ритмом половой активности, зависимым от суточной фотопериодичности (Халберг, 1975).

Пути и механизмы гормональной регуляции половых циклов разнообразны, сложны и до конца еще не выяснены. Продолжительность и характер циклов у самок различных видов широко варьируются и у каждого вида закреплены генетически (табл. 15).

Таблица 15

Характеристика половых циклов
у некоторых видов млекопитающих
(обобщенные средние данные)

Вид	Тип цикла	Продолжительность цикла, дни	Продолжительность эструса	Механизмы овуляции	Число овулирующих яйцеклеток
Кошка	полициклический, сезонный	15—28	4—10 дней	рефлекторный	4—6
Собака	моноциклический, сезонный	22	7—13 дней	спонтанный	5—8
Песец	то же	8—11	2—4 дня	»	4—5
Хорек	полициклический, сезонный	более 5 мес	до 5 мес	рефлекторный	5—13
Норка	то же	8—9	5—7 дней	»	8—10
Морская свинка	полициклический, постоянный	16—19	6—15 ч	спонтанный	2—4
Хомячок	то же	4	4—23 ч	»	1—10
Крыса	»	4—5	9—20 ч	»	9—11
Мышь	»	4—5	8—20 ч	»	5—6
Кролик	полициклический, постоянный, стерильный	15—16 (условно)	—	рефлекторный	2—8
Овца	полициклический, сезонный	15—17	1—2 дня	спонтанный	1—3
Корова	то же	21	2 дня	»	1—2
Лошадь	»	20—22	6—7 дней	»	1
Свинья	полициклический, постоянный	21	2—3 дня	»	4—14
Макак резус	полициклический, менструальный, постоянный	22—30	—	»	1
Шимпанзе	то же	36—37	—	»	1
Горилла	»	39—40	—	»	1
Человек	»	28 (чаще всего)	—	»	1 (преимущественно)

У женских особей, размножающихся в течение всего года, они повторяются спонтанно и непрерывно. Вследствие множественности циклов таких животных называют полициклическими. Полициклическость характерна и для большинства видов, размножающихся сезонно; в течение активного периода размножения у таких животных бывает несколько циклов. После завершения брачного сезона половые циклы прекращаются. У некоторых видов сезонно размножающихся животных, относящихся в основном к семейству собачьих, в единственный репродуктивный период года бывает только один цикл. Таких животных называют моноциклическими. У собак же может быть два сезона размножения (весенний и осенний), однако в течение каждого сезона они также моноциклически (Хафез, 1970).

Как уже отмечалось, наиболее характерные циклические изменения у женских особей репродуктивного возраста проявляются в органах половой сферы — яичниках, матке и влагалище у млекопитающих, в яичниках и яйцеводах у яйцекладущих. При этом периодические изменения в гонадах (овариальные циклы) являются ведущими по отношению к изменениям, возникающим в половом тракте. Последние же контролируются периодической секрецией половых гормонов яичника, в свою очередь зависимой от функций гипоталамуса и гипофиза.

Овариальные циклы. Основные морфофункциональные единицы яичников — особые железистые структуры — фолликулы. Зрелый фолликул — пузырек, заполненный фолликулярной жидкостью, внутри которого находится ооцит I порядка. Стенка зрелого фолликула состоит из нескольких слоев дифференцированных клеток. Внутренний слой эпителиальных клеток, рыхло расположенных в 2–3 ряда, образует *zona granulosa*, на небольшом выступе которой, направленном в полость, сидит ооцит. Этот выступ называют яйценосной ножкой. За гранулезным слоем следует плотный слой железисто-эпителиальных клеток, который называется внутренней оболочкой (*theca interna*). Он снабжен кровеносными сосудами и служит главным фолликулярным продуцентом эстрогенов (E_2 , E_1), а также некоторого количества прогестинов и андрогенов. По-видимому, гранулезные клетки тоже участвуют в синтезе женских половых стероидов (Савард и др., 1964; Шорт и др., 1964). Внешний слой стенки фолликула соединительнотканый, он называется наружной оболочкой (*theca externa*) (см. рис. 5). Диаметр зрелого фолликула варьируется у разных видов в широких пределах. Так, у крысы он равен 900 мкм, а у лошади — 7 см.

После разрыва зрелого фолликула, сопровождающегося выходом ооцита из яичника в полость тела — овуляции, у млекопитаю-

щих и некоторых живородящих рептилий (ящерицы, змей) клетки гранулезного слоя подвергаются трансформации и формируют вторую важнейшую железистую структуру яичников, состоящую из особых лютеиновых клеток, — желтое тело. Таким образом, желтое тело — продукт превращения фолликулярной ткани. Основная функция его — синтез Рг и его аналогов. Кроме того, в нем синтезируются также и эстрогены (Савард, 1962; Хашимото и др., 1968). У птиц желтые тела в яичнике не образуются и Рг секретируется только фолликулами (Налбандов, 1964).

У тех видов, у которых после овуляции образуются желтые тела, физиологическая сущность овариального цикла сводится к периодической смене двух фаз, в течение которых попеременно функционально доминирует один из типов эндокринных желез яичника — созревающие фолликулы или желтые тела. Фаза доминирования фолликулов, продуцирующих в основном эстрогены, называется фолликулярной; фаза доминирования желтых тел, продуцирующих преимущественно прогестины, — лютеиновой. Завершение лютеиновой фазы (лизис желтых тел) обуславливает стимуляцию фолликулярных процессов. Овуляция завершает фолликулярные процессы и открывает лютеиновую фазу. Активное функционирование желтых тел тормозит созревание фолликулов и их эндокринную функцию. Кроме того, Рг является сильным антиэстрогеном в матке и влагалище.

У птиц же и других видов животных, не имеющих желтых тел, овариальный цикл определяется только периодикой созревания фолликулов и интенсивностью секреции ими эстрогенов и прогестинов на каждом этапе.

Фолликулярная фаза цикла. Развитие фолликулов в яичнике происходит следующим образом. Первичные ооциты, образующиеся из клеток зачаткового эпителия, сначала окружает один слой гранулезных клеток, дифференцирующихся из интерстициальной овариальной стромы. Это исходная форма фолликула — примордиальный фолликул. Затем гранулезные клетки пролиферируют и параллельно с этим процессом из соединительнотканной стромы дифференцируются внутренняя и наружная теки. Эти процессы сопровождаются ростом фолликулов, а также ооцитов. На следующей стадии гранулезная ткань постепенно разрыхляется, расслаивается и оттесняется к стенке пузырька. В результате в фолликуле начинает формироваться полость, заполняемая фолликулярной жидкостью.

До данной стадии рост и дифференцировка фолликулярного аппарата протекают спонтанно и не зависят от гонадотропных гормонов. В это время внутренняя тека и гранулеза продуцируют незначительные количества эстрогенов, а также прогестинов и андрогенов.

Эстрогены и андрогены стабилизируют структуру гранулезных клеток (Пеллузо и др., 1981). В неактивном яичнике обычно есть множество незрелых фолликулов разных стадий развития (см. рис. 5).

С определенной стадии развития фолликула, имеющего полость (везикулярный фолликул), его эндокринные клетки становятся гормонзависимыми и как бы «входят» в овариальный цикл. Дальнейшие физиологические события, протекающие в созревающих фолликулах, тесно связаны с функциями гипоталамо-гипофизарной системы. Как уже упоминалось, эти события очень сложны и разнообразны. На основании многих, порой противоречивых данных их можно схематически представить следующим образом (рис. 80). По-види-

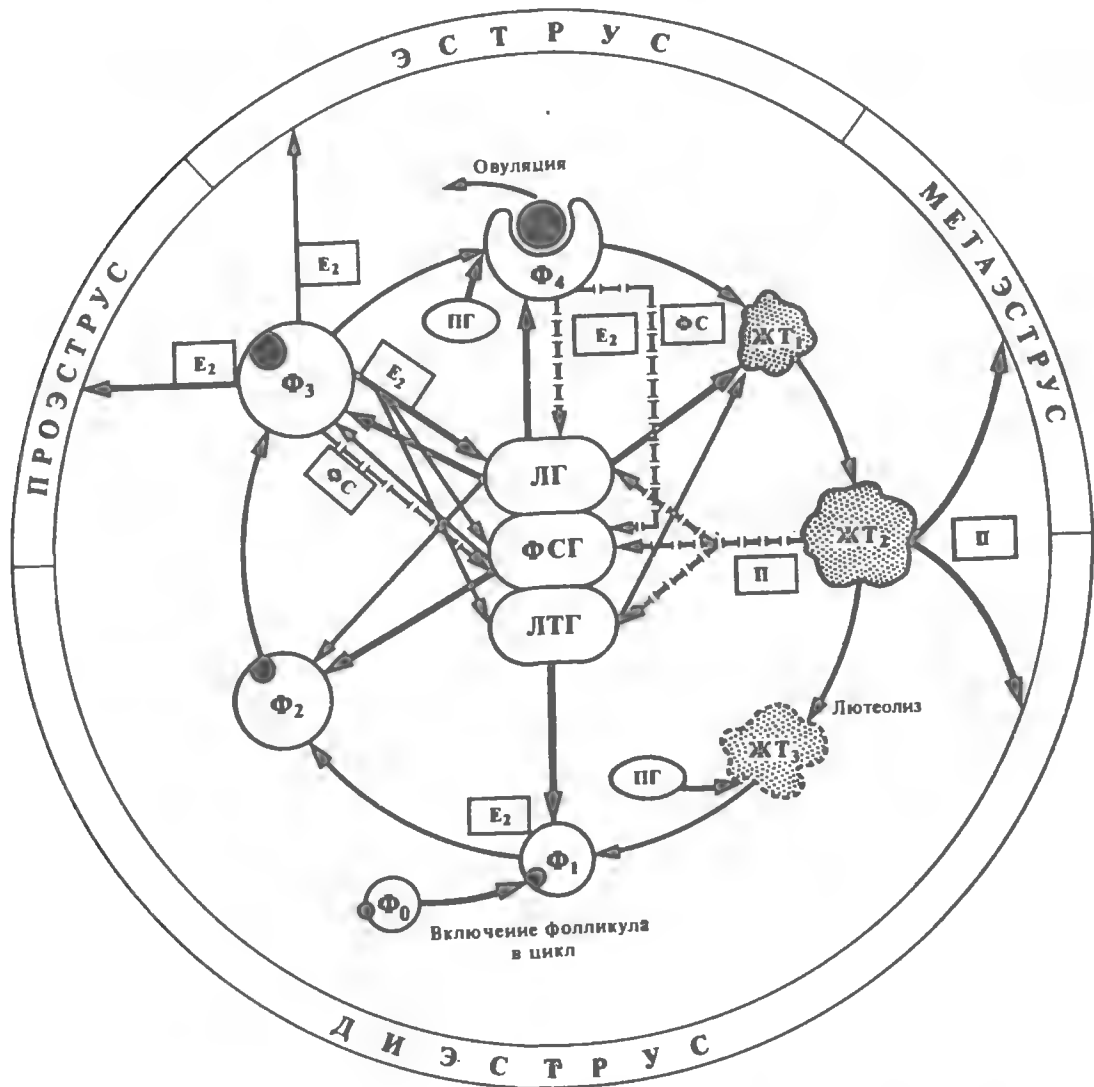


Рис. 80. Схема женских половых циклов:

внутренняя окружность отражает овариальный цикл; наружная — эстральный; Φ_0 — нерегулируемый фолликул, Φ_1 — везикулярный фолликул, входящий в цикл, Φ_2 — растущий фолликул, Φ_3 — зрелый фолликул, секретирующий эстрадиол (E_2), Φ_4 — овулирующий фолликул, ПГ — простагландины, ЖТ₁ — новообразующееся желтое тело, ЖТ₂ — желтое тело, интенсивно секретирующее прогестерон (П), ЖТ₃ — инволюирующее желтое тело; сплошными стрелками обозначена стимуляция, прерывистыми — торможение

мому, вначале везикулярные фолликулы под влиянием эстрогенов начинают синтезировать рецепторы ЛТГ и становятся чувствительными к этому гормону. ЛТГ в свою очередь индуцирует синтез или активацию рецепторов ФСГ и ЛГ (Ричардс, 1976). Поскольку на ранних стадиях созревания фолликулов ими синтезируются небольшие количества половых стероидов, секреция обоих гонадотропинов в это время должна была бы нарастать по механизму положительной обратной связи. На самом же деле в данный период цикла увеличивается только продукция ФСГ, а продукция ЛГ остается на базальном уровне (Росс и др., 1970). Интерпретация такой диссоциации в секреции двух гонадотропинов затруднена тем, что, по существующим данным, секреция ЛГ и ФСГ регулируется одним релизинг-фактором — лю-фоллиберинном.

Считается, что дальнейший рост и развитие фолликулов происходят под влиянием усиленной секреции ФСГ и повышения их чувствительности к ЛГ. По достижении определенной стадии развития фолликулярные клетки под прямым контролем ЛГ начинают усиленно синтезировать половые стероиды и прежде всего эстрогены (Липсетт и др., 1975). Усиление секреции эстрогенов на начальных стадиях, видимо, по механизму положительной обратной связи активирует циклический выброс ЛГ/ФСГ-РФ гипоталамусом и, возможно, тормозит антигонадотропную функцию эпифиза. В результате происходит овуляторный выброс ФСГ и ЛГ гипофизом (Эскин, 1951; Джакотти и др., 1977).

Стимулирующий эффект эстрогенов на секрецию гипофизарных гормонов опосредуется в определенной степени простагландинами (ПГЕ₁, ПГЕ₂, ПГЕ_{2α}, причем ПГ могут оказывать прямое действие и на гипоталамус, и на гипофиз (Сато и др., 1976; Уорберс и др., 1976). По-видимому, свой эффект на секрецию гонадотропинов эти гистогормоны воспроизводят местно благодаря их усиленному образованию в гипоталамусе под влиянием эстрогенов и в гипофизе под влиянием ЛГ/ФСГ-РФ. Циклический выброс ЛГ и повышенная к нему чувствительность клеток зрелого фолликула, развивающаяся под действием возросшей в это время секреции ФСГ и ЛТГ, вызывают в конечном итоге процесс овуляции, которая у разных видов происходит через 8–50 ч после выброса ЛГ.

ЛГ — главный индуктор овуляции. Эффект его на овуляцию, вероятно, также (по крайней мере частично) опосредован ПГ, образующимися под действием гонадотропина в яичниках и эстрогенов в матке (Кьюэл и др., 1970). При участии простагландинов ЛГ вызывает в фолликуле усиление синтеза протеолитических ферментов на уровне транскрипции и трансляции, приводящее к разрушению

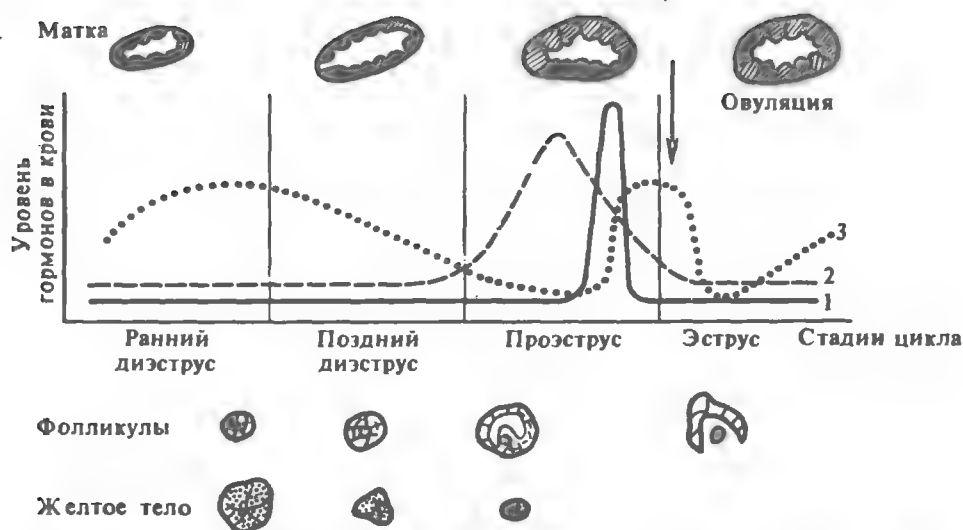


Рис. 81. Динамика содержания ЛГ, эстрадиола и прогестерона в крови самок крысы на разных стадиях полового цикла (по Бентли, 1976 с изменениями):

1 — ЛГ, 2 — эстрадиол, 3 — прогестерон

фолликулярной стенки и выходу яйцеклетки из яичника в брюшную полость. Циклический предовуляторный выброс ЛГ кратковременный. Возможно, что его прекращение вызывается также эстрогенами, но при максимальной их секреции овулирующими фолликулами (Бабичев, 1973; Дёрнер, 1974). Считается, что в начале подъема продукции эстрогенов они стимулируют секрецию ЛТГ, ЛГ и ФСГ, а на пике вызывают ее торможение. Последний эффект усиливается ингибином (фолликулостатином).

Длительность фолликулярной фазы и многие детали изменений секреции гормонов в овариальном цикле могут существенно варьироваться у представителей разных видов и даже у многих особей в пределах одного вида (Бентли, 1976; Дисфалузи, 1977). Однако почти во всех известных случаях с помощью радиоиммунологических и других чувствительных и специфических методов в фолликулярной фазе закономерно выявляются увеличение секреции ФСГ в начале фазы; предовулярное нарастание секреции эстрогенов и Т, предшествующее во времени резкому увеличению концентрации ЛГ; последующие предовуляторные пики секреции гипофизарных ЛГ, а также ФСГ (рис. 81, 82).

Способность гонадотропинов стимулировать созревание фолликулов и овуляцию находит широкое использование. В клинической практике гонадотропины вводят женщинам, страдающим поликистозом яичников, при котором не происходит овуляции и нарушается детородная функция (Дисфалузи, 1965). В животноводстве препараты гонадотропных гормонов используются для получения многоплодия у каракульских овец (М.М. Завадовский, 1937–1941).

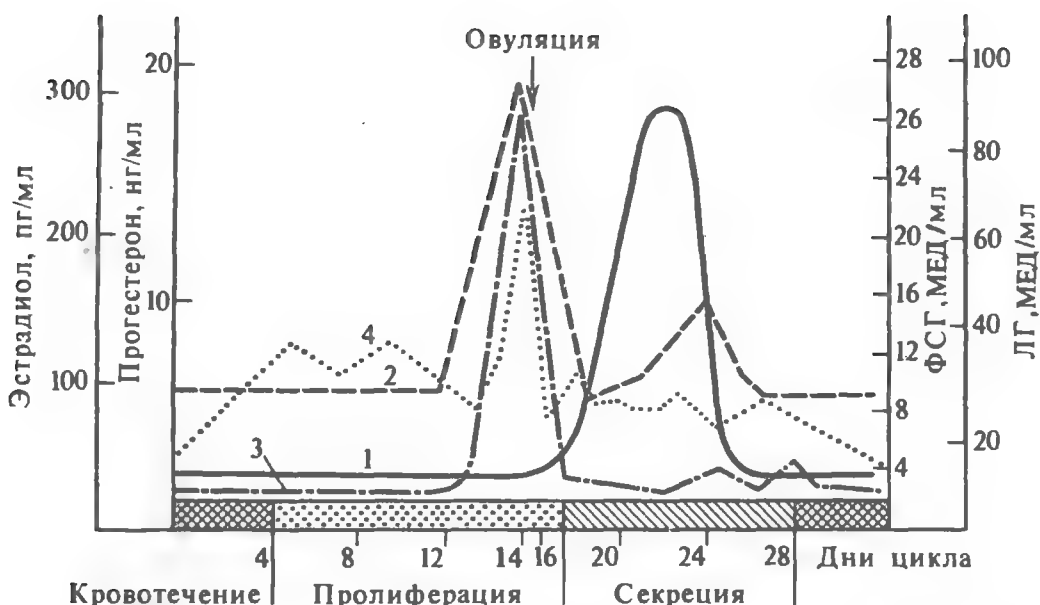


Рис. 82. Динамика содержания ЛГ, ФСГ, эстрадиола и прогестерона в крови в течение полового цикла у женщины:

1 — прогестерон, 2 — эстрадиол, 3 — ЛГ, 4 — ФСГ; у оси абсцисс схематически показано состояние эндометрия

Применяют гонадотропины и в рыбоводстве для стимуляции икрометания и выделения молок (Гербильский, 1940, 1947).

С момента образования быстрорастущих, гормонзависимых фолликулов до овуляции главные физиологические события овариального цикла просходят в фолликулярном аппарате. Активность фолликулов определяет функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы и полового тракта. Именно поэтому данная фаза цикла называется фолликулярной. Важнейшую роль в ее развитии играют эстрогены, которые являются первичным сигналом для предовуляторного выброса ЛГ и последующей овуляции, подготавливают половой тракт самки к спариванию с самцом и возбуждают половое поведение. Вместе с тем прогестины, также образующиеся в фолликулах, индуцируют превращение первичного ооцита в зрелую яйцеклетку. У некоторых видов прогестины и андрогены вместе с эстрогенами могут стимулировать и предовуляторную секрецию ЛГ. Таким образом, биологический смысл совокупности процессов, происходящих в яичнике в течение фолликулярной фазы, очевидно, сводится к подготовке женского организма к акту спаривания, а яйцеклетки — к оплодотворению.

Физиологические механизмы предовуляторного, циклического выброса ЛГ передним гипофизом и индуцируемая им овуляция могут по своей сущности отличаться у разных видов. Чаще всего эти процессы бывают спонтанными, целиком зависимыми от внутрен-

них взаимосвязей в системе гипоталамус — гипофиз — гонады и прежде всего от нарастания концентрации эстрогенов в крови. Однако у некоторых видов (кролик, кошка, хорек, норка, горностай, соболь и др.) циклический выброс ЛГ и овуляция являются рефлексаторными процессами на акт спаривания (см. табл. 15). Коитус, электрическое или механическое раздражение влагалища или шейки матки вызывают у самок этих видов животных овуляцию и последующее образование желтых тел. У кролика латентный период рефлексаторной овуляции составляет примерно 10 ч, у кошки — 24–36 ч, у хорька — 30 ч, у норки — 42–50 ч.

Рефлексаторная овуляция может быть и у многих видов диких птиц, причем внешним раздражителем оказывается не только акт спаривания, но и зрительное восприятие облика приближающегося самца (Джилберт, 1971; Бентли, 1976). Количество проовулировавших фолликулов и откладываемых в гнездо яиц у большинства диких птиц строго детерминировано генетически. Вместе с тем у таких домашних птиц, как куры, или таких диких птиц, как воробьи, овуляция может протекать непрерывно. При этом у них овуляция и яйцекладка количественно не детерминированы: если после яйцекладки яйцо каждый раз удалять из гнезда, овуляция и яйцекладка систематически продолжаются (Бентли, 1976).

Считается, что процесс яйцекладки стимулируется наряду с гормонами гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы гормонами нейрогипофиза. Напомним, что у птиц и других яйцекладущих животных фолликулярная секреция эстрогенов играет важную роль в регуляции вителлогенеза в печени (см. гл. 10).

Лютеиновая фаза цикла определяется функционированием в яичнике млекопитающих и некоторых других видов позвоночных желтых тел и длится у циклирующих животных с момента образования желтых тел до их лизиса. Желтые тела, секретирующие главным образом прогестины, а также некоторое количество эстрогенов, выполняет у млекопитающих следующие важнейшие функции: подготавливают матку к беременности и обеспечивают нормальное ее течение; тормозят на уровне гипоталамуса и гипофиза поздние стадии созревания фолликулов и овуляцию.

Продолжительность овариального цикла у данного вида животного находится в прямой зависимости от функционирования желтых тел. Частота же овуляций находится в обратной зависимости от времени жизни желтых тел. В связи с этим последние часто называют часами овариального цикла. На протяжении всей истинной беременности животного, когда желтые тела функционируют и секретируют P_г, овуляция в яичнике не происходит. Хирургическое

удаление функционирующих желтых тел в лютеиновую фазу цикла вызывает значительно ускоренный переход яичника в фолликулярную фазу и преждевременную овуляцию (М.М. Завадовский и др., 1937, 1939). И, наоборот, систематическое введение животным больших физиологических доз Pg (50–2000 мкг в день) или имплантация им под кожу прогестинов в виде таблеток предотвращают овуляцию. Прекращение инъекций гормона или удаление имплантированной таблетки восстанавливает способность яичника к овуляции (Липшютц, Чклезиас, 1961; Пинкус и др., 1966). Приведенные эксперименты, по существу, моделируют процессы, протекающие у циклирующих животных в физиологических условиях. Секретция Pg желтым телом начинается вскоре после его образования, затем продукция Pg нарастает и после достижения максимума, если истинная беременность не наступает, постепенно снижается вследствие регрессии желтых тел. У ряда животных можно искусственно продлить лютеиновую фазу цикла, вызвав состояние ложной беременности.

Прогестины, а также андрогены, образующиеся в циклических желтых телах в высоких концентрациях, по-видимому, тормозят по механизму отрицательной связи на уровне гипоталамуса и гипофиза тоническую секрецию гонадотропинов и вследствие этого препятствуют созреванию фолликулов и овуляции. Аналогичный тормозящий эффект на овуляцию оказывают и желтые тела беременности, а также плацента, еще более интенсивно образующие Pg и его производные. Наряду с прогестинами желтые тела цикла и беременности образуют, как уже отмечалось, некоторое количество эстрогенов. Значение лютеальной секреции эстрогенов, видимо, сводится к сенсибилизации гипоталамуса и гипофиза, а также органов полового тракта к прогестинам.

Свойство прогестинов тормозить овуляцию (ановуляторный эффект) находит широкое использование в медицинской и животноводческой практике. В акушерстве и гинекологии прогестины в сочетании с эстрогенами или без них используют как противозачаточные средства у женщин. Эти препараты называются контрацептивами. В качестве контрацептивных прогестинов используются обычно синтетические гестагены типа 19-нор-17 α -этинил-тестостерона, норэтинодрела, хлормадинон- и мегэстрол-ацетатов, более эффективные при пероральном применении, чем природные соединения.

Практическое применение прогестинов в животноводстве в основном направлено на синхронизацию циклов самок сельскохозяйственных животных при их искусственном осеменении (Неллор, Коул,

1956; Логинова и др., 1966; Прокофьев, 1977). Для тех же целей в животноводстве применяют и простагландины.

Возвращаясь к характеристике лютеиновой фазы овариального цикла, необходимо привести данные об эндокринных механизмах возникновения, развития и регрессии желтых тел. Видимо, главный индуктор формирования желтых тел — это ЛГ, стимулирующий дифференцировку лютеиновых клеток и биосинтез Рг. Эффект ЛГ на процесс лютеинизации, особенно у некоторых видов животных (крысы, овцы), пермиссирован пролактином. Отсюда и одно из названий последнего — лютеотропный гормон (ЛТГ).

ЛТГ усиливает образование рецепторов ЛГ и обеспечивает высокую чувствительность лютеиновых клеток к низким концентрациям ЛГ, выявляемым на данной фазе цикла. У кроликов одним из важнейших факторов лютеинизации являются эстрогены. Вместе с тем и у других видов эстрогены сенсibiliзируют желтые тела к действию ЛТГ и ЛГ. Вероятно, возникнув под влиянием совокупности упомянутых гормонов и прежде всего ЛГ, лютеиновые клетки желтого тела синтезируют главным образом прогестины, определяющие общее функциональное состояние системы гипоталамус — гипофиз — гонады и полового тракта в лютеиновой фазе цикла. Прогестины, секретируемые желтыми телами, подготавливают у млекопитающих матку к беременности, предотвращают течку, тормозят активность циклического центра гипоталамуса и созревание фолликулов в яичнике (Налбандов, 1964; Росс и др., 1970). Физиологический смысл данной фазы овариального цикла сводится, очевидно, к подготовке женского организма к беременности и торможению новой серии овуляций. Если беременность у животного не наступает, желтые тела инволюируют и синтез Рг в них тормозится. Инволюирующие желтые тела теряют липиды и превращаются в белые тела.

В процессе регрессии желтых тел у многих видов животных важную роль играют не только низкие уровни гипофизарных гормонов в крови и чувствительность к ним лютеиновых клеток, но и функции матки. Удаление матки может значительно продлить активность желтых тел, секрецию гестагенов и состояние ложной беременности (Лёб, 1927; Вундер, 1965). И, наоборот, вкладывание или вшивание бусинок в эндометрий вызывает преждевременную инволюцию желтых тел. Установлено, что по крайней мере одни из главных гуморальных факторов матки, стимулирующих лютеолиз, — это простагландины; заносясь ретроградно по венозному руслу в яичник, они могут вызвать регрессию желтых тел. Остается неясным, каким образом определяется стандартное для данного вида время лютеолиза в цикле.

У постоянно циклирующих крыс и мышей лютеиновая фаза цикла может быть значительно пролонгирована актом непродуктивного спаривания или раздражением половых путей. В данном случае рефлекторно пролонгированная лютеиновая фаза (провоцированная ложная беременность) длится не 38–40 ч, как обычно, а 12–14 дней (Хафез, 1970). У рефлекторно овулирующих животных в ответ на раздражение полового тракта также возникает ложная беременность. У кролика и кошки она по длительности примерно вдвое короче, чем истинная беременность (16–17 и 30–40 дней вместо 30–32 и 64–67 дней соответственно). Механизмы развития рефлекторной ложной беременности пока изучены недостаточно.

Эстральные циклы. У большинства видов млекопитающих циклические изменения в уровнях эстрогенов и прогестинов, определяемые ритмической сменой фолликулярной и лютеиновой фаз в яичнике, ярко проявляются в форме другого рода циклов — эстральных. Эстральные циклы протекают во влагалище и отражают циклические изменения вагинального эпителия, физиологически зависящие от эндокринных функций яичников (Цондек, 1935–1937; Эскин, 1951). Общая длительность эстрального цикла соответственно равна длительности оварийного.

Вагинальный цикл складывается из следующих основных стадий: 1) проэструса (предтечка); 2) эструса (течка); 3) метаэструса (послетечка); 4) диэструса (межтечка). Основные стадии цикла часто разделяют на ряд подстадий. Каждая из стадий эстрального цикла характеризуется определенным функциональным и морфологическим состоянием слизистой влагалища, а также его гладко-мышечного слоя.

Стадия проэструса отражает наиболее высокий уровень секреции эстрогенов созревающими фолликулами яичника (см. рис. 80, 81) и характеризуется гипертрофией и гиперплазией эпителиальных клеток влагалища, а также последующим отторжением клеток, секретирующих слизь. В это время во влагалищном мазке обнаруживаются нормальные эпителиальные клетки.

Стадия эструса — завершение процессов активизации вагинальных тканей эстрогенами и непосредственно следует за пиком выброса этих гормонов (см. рис. 81). В этот период гипертрофированные и гиперплазированные клетки вагинального эпителия расслаиваются (стратифицируются) и образуют наружный чешуйчатый слой. У многих видов животных и у человека в клетках чешуйчатого слоя откладывается кератин и ороговевшие клетки отторгаются. Это и есть собственно течка, отражающая наибольшую активность данной части полового тракта. В это время во влагалищном мазке обнаруживаются

в основном ороговевшие клетки. У ряда видов животных (кролик, представители куньих, лошадей) ороговения эпителиальных клеток не происходит и эструс протекает стерто. В некоторых случаях (например, у морских свинок) наряду с ярко выраженными изменениями в слизистой оболочке в эструсе происходит расслабление гладкомышечных стенок вагины и, как следствие, ее открытие. На остальных стадиях цикла в этих случаях влагалище закрыто. Стадии эструса и конца проэструса сочетаются с активизацией полового поведения (состояние половой охоты) и по времени примерно совпадают с овуляцией.

Термин «эструс» исходно обозначал резкую активизацию полового поведения самок (от греческого слова «овод», «как при укусе овода рогатого скота»). Позднее этот термин стали широко применять для характеристики вагинальных процессов.

Стадия метаэструса характеризуется резким снижением активности вагинального эпителия, некробиотическими процессами и отторжением базального слоя клеток. На данной стадии в вагинальном мазке обнаруживаются ороговевшие и эпителиальные клетки и множество лейкоцитов. Метаэструс — следствие снижения концентрации эстрогенов в крови. По времени эта стадия обычно совпадает с формированием желтых тел и началом секреции ими прогестинов (см. рис. 80, 81).

Стадия диэструса — стадия покоя вагинального эпителия. Проллиферативные процессы в диэструсе заторможены, ороговения эпителиальных клеток не происходит и они секретируют в полость влагалища слизь. Последняя наряду с лейкоцитами обнаруживается в вагинальном мазке. Состояние диэструса обусловлено в значительной степени низким уровнем эстрогенов в организме. Однако секреция прогестинов желтыми телами в этот период цикла также вносит свой вклад в вагинальные процессы (см. рис. 80, 81). Гестагены тормозят разрастание, стратификацию и ороговение вагинального эпителия и стимулируют секрецию слизи поверхностным слоем клеток (Коллип и др., 1935; Налбандов, 1964). Секретируемая в просвет влагалища слизь препятствует продвижению сперматозоида в матку. В отношении клеток влагалища прогестины являются антагонистами эстрогенов.

Лизис желтого тела и переход яичника в фолликулярную фазу овуляторного цикла служат сигналом к началу нового эстрального цикла, к переходу диэструса в проэструс. У животных, размножающихся сезонно, овариальные циклы в конце репродуктивного сезона приостанавливаются. Приостанавливаются и эстральные циклы — развивается сезонный анэструс (анэструм).

Состояние постоянного анэструса чаще всего возникает в процессе старения, после возрастного завершения у женских особей репродуктивного периода (Баранов, 1964; Савченко, 1967). Однако период старения может сопровождаться и перманентной течкой. Она обусловлена в таких случаях поликистозом яичников, которые содержат большое количество созревающих, но не овулирующих фолликулов, непрерывно секретирующих значительное количество эстрогенов, а иногда и андрогенов. Такое состояние называют ановуляторным синдромом. Его развитие связано, по-видимому, прежде всего с нарушениями взаимодействия циклического и тонического центров гипоталамуса и их чувствительности к половым стероидам. При андрогенизации самок на ранних этапах онтогенеза, у них после полового созревания также развивается поликистоз яичников и постоянный эструс. Ановуляторный синдром выявляется у некоторых животных и после удаления эпифиза.

Неполовозрелые животные также находятся в состоянии анэструса. У многих видов (например, крыс, мышей, морских свинок) до наступления пубертатного периода влагалище закрыто.

Циклические изменения в матке. Существенное значение в течение женских половых циклов у млекопитающих имеют периодические изменения в матке. Как и вагинальные изменения, процессы в матке зависят от стадий овариального цикла. В период, соответствующий проэструсу, когда скорость секреции эстрогенов яичником максимальна, максимальна и концентрация эстроген-рецепторных комплексов в ядрах клеток эндометрия и миометрия (Кларк и др., 1973). Эстроген-рецепторные комплексы вызывают в это время имбибицию матки, стимуляцию в ее клетках синтеза белка, гипертрофию и гиперплазию ее тканей. Они достигают максимума в конце проэструса и эструсе. Эстрогены в этот период цикла индуцируют и синтез рецепторов прогестина, повышая чувствительность матки к последующему воздействию Pg и его аналогов, продуцируемых желтыми телами (Мильгром и др., 1972, 1973).

У большинства видов животных, у которых есть длительно и активно функционирующие желтые тела, секретируемые прогестины на стадии цикла, соответствующей раннему диэструсу, тормозят чувствительность матки к эстрогенам и вызывают в эндометрии специфическую гиперплазию его клеток. Эта гиперплазия трансформирует структуру эндометрия и придает ему особую складчатую форму, а ее полости на поперечном срезе — рисунок ветвящегося дерева (см. рис. 79, В). Вызываемое прогестинами разрастание слизистой матки обозначают как прегравидное, т.е. предшествующее беременности (Аствуд, 1939; Эскин, 1951). Прегравидные изменения эндо-

метрия сводятся не только к древовидному его разрастанию, но и к стимуляции секреторной активности эндометриальных желез. В состав секрета этих желез вместе с рядом питательных веществ входит у некоторых видов животных (например, у кролика) особый прогестинсвязывающий белок — утероглобин, или бластокинин. Синтез этого белка — димера с М.м. ~ 15 500 — индуцируется прогестинами и тормозится эстрогенами (Понстигл и др., 1978; Морнон и др., 1980). Утероглобин и некоторые другие секретируемые бластокинины наряду с разрастанием слизистой матки создают благоприятные условия для имплантации оплодотворенной яйцеклетки и развития беременности. Эти факторы способствуют задержке зиготы в матке, созданию для нее питательной среды, стимуляции дробления и развитию особого разрастания эндометрия — децидуомы, дающей начало плаценте. Эффекты Рг на развитие децидуомы опосредуются освобождением в эндометрии ПГЕ (Сананес и др., 1981).

Рг во время лютеиновой фазы влияет на миометрий, вызывая его гипертрофию, снижая чувствительность к эстрогенам и тормозя сокращения, стимулируемые последними. Эти эффекты также способствуют имплантации и беременности.

Для животных с короткой лютеиновой фазой цикла (крысы, мыши, хомячки) прегравидные изменения в матке нехарактерны.

У человека и других приматов циклические изменения в матке имеют особенности, принципиально отличающие эти виды от других представителей класса млекопитающих. Особенности полового цикла сводятся к отторжению слизистой матки в конце лютеиновой фазы, сопровождающемуся кровотечениями. Данный процесс называется менструацией, а сам цикл — менструальным. Началом менструального цикла принято считать 1-й день кровотечения. Через 3–5 дней отторжение эндометрия прекращается, кровотечение останавливается и начинаются регенерация и пролиферация новых слоев эндометриальной ткани — пролиферативная фаза менструального цикла, которая соответствует по времени фолликулярной фазе овариального цикла. При наиболее распространенном 28-дневном цикле у женщин (длительность цикла может быть равна также 21 или 30–35 дням) на 16–18-й дни пролиферация слизистой приостанавливается, и на смену пролиферативной фазе приходит секреторная (см. рис. 82). Эта фаза отставлена у женщин на 2–5 дней от овуляции к концу цикла, овуляция же соответственно происходит на 13–15-й дни цикла, т.е. в его середине. При 21-дневном цикле овуляция происходит на 10–11-й дни от начала кровотечений. Начало секреторной фазы совпадает по времени с началом функционирования желтого тела, максимальная активность которого приходится на 21–23-й дни. Если

до 23–24-го дня яйцеклетка не оплодотворится и не имплантируется, на 29-й день от начала предыдущего 28-дневного цикла начинается менструация нового.

В процессе старения женщин менструальные циклы прекращаются и развивается менопауза. В это время может возникать дисбаланс между содержанием эстрогенов и прогестина, приводя к патологической гиперплазии эндометрия. Такого рода гиперплазия оценивается как прекарциноматоз.

Циклические изменения в яйцеводах. У млекопитающих в конце фолликулярной фазы цикла под влиянием эстрогенов происходит гипертрофия яйцеводов (фаллопиевых труб) и усиление перистальтических сокращений их гладкой мускулатуры. Стимуляция сокращений яйцеводов, очевидно, способствует засасыванию яйцеклетки в их воронку из брюшной полости и в дальнейшем продвижению яйцеклетки в матку. При спаривании осуществляется оплодотворение яйцеклетки в ампуле яйцеводов. Оплодотворенная яйцеклетка передвигается в матку и там имплантируется.

Как уже отмечалось, у птиц эстрогены, секретируемые созревающим фолликулом, стимулируют не только двигательные функции яйцевода, но и биосинтез в его железистом аппарате ряда белков белочной оболочки. Рг фолликулов также участвует в этих процессах (см. гл. 10).

Циклические изменения в других тканях. Овуляторные циклы индуцируют периферические изменения не только в органах полового тракта, но и в ряде других тканей. Так, во время предовуляторного выброса эстрогенов может происходить некоторое увеличение протоков молочных желез, увеличение концентрации ряда транспортных белков крови, специфически связывающих циркулирующие гормоны, а следовательно, и суммарной концентрации ряда гормонов в крови (в частности, F, T₄) изменение активности ряда ферментов в печени и почках, активация центров мозга, определяющих половое поведение, повышение функции щитовидной железы и т.д. (Розен и др., 1968, 1972; Густафссон и др., 1973, 1977). Некоторые из этих эффектов осуществляются эстрогенами лишь в присутствии особого феминизирующего фактора гипофиза.

Для лютеиновой фазы цикла характерно, в частности, увеличение альвеолярного аппарата молочных желез, усиление экскреции Na⁺ и воды почками, торможение мозговых центров, регулирующих половое поведение, и т.д. (Хафез, 1970).

Женские половые циклы, видимо, включают в свою сферу весь организм, а не только половые органы и системы их непосредственной регуляции.

В гормональной регуляции полового акта и оплодотворения яйцеклетки сперматозоидами важную роль помимо половых стероидов играет нейрогипофизарный гормон окситоцин. Рефлекторно секретируясь в ответ на коитус, окситоцин у самцов стимулирует сокращение гладких мышц семявыносящих путей и выброс спермы (эякуляция), а у самок усиливает сокращения мускулатуры матки и яйцеводов, тем самым способствуя не только захвату ооцита яйцеводом из полости тела, но и продвижению сперматозоидов по половым путям самки к ооциту. Эффекты окситоцина у женской особи сенсibiliзируются эстрогенами.

После оплодотворения яйцеклетки у самок млекопитающих в норме наступает специфическое гормонзависимое состояние вынашивания плода в матке — беременность — закономерное продолжение лютеиновой фазы цикла. В случае оплодотворения яйцеклетки и ее имплантации в стенку эндометрия желтые тела не регрессируют, а продолжают активно функционировать и способны прогрессивно усиливать продукцию прогестерона и его активных аналогов. По-видимому, зигота, контактируя с эндометрием, способна каким-то образом специфически тормозить образование в матке простагландинов, обладающих лютеолитическим действием. Особое значение в торможении лютеолиза играет возникновение децидуом, образующихся при имплантации.

Прогестины же, образующиеся в желтом теле, при участии эстрогенов способствуют имплантации (нидация), развитию плаценты и поддержанию ее функций (Дасс и др., 1969).

Имплантация оплодотворенного яйца происходит уже после начала его дробления — на стадии бластулы (бластоциста), когда яйцеклетка содержит примерно 100 бластомеров. Таким образом, имплантация ооцита всегда несколько отставлена во времени от момента его оплодотворения, его латентный период 2–8 дней. Однако длительность латентного периода определяется не только временем, необходимым для достижения дробящейся яйцеклеткой стадии бластулы, но и временем перехода ооцита из яйцевода, где он обычно оплодотворяется, в матку. После того как бластоцист переходит в матку, он внедряется в ее слизистую. Преобладающая часть бластомеров дает начало трофобласту, образующему область контакта дробящегося яйца с эндометрием. Только небольшая группа клеток — зародышевый узелок — дает начало собственно эмбриону.

Предполагают, что в процессе имплантации существенная роль принадлежит не только эстрогенам и прогестинам материнского организма, а также бластокининам матки, но и собственно стероидным гормонам, бластоциста, активно в нем синтезируемым (Динкманн и др., 1974, 1975).

У некоторых видов млекопитающих бывает своеобразная задержка имплантации бластоциста и торможение его дальнейшего развития. Такое состояние называется эмбриональной диапаузой (Бишофф, 1954; Баевский, 1955–1970). Состояние диапаузы закономерно (детерминировано, облигатно) развивается у куньих и кенгуру. Однако оно может встречаться при некоторых условиях и у мышевидных грызунов (факультативная диапауза). У норки длительность диапаузы может достигать 45 дней и составлять по времени примерно половину всего периода беременности. У соболя же из 9 месяцев беременности на истинную («имплантационную») беременность приходится всего лишь примерно 1,5 месяца, остальное же время занимает длительная (около семи месяцев) диапауза. Это интересное биологическое явление до сих пор не получило убедительного объяснения. Вероятнее всего, диапауза обусловлена необычным соотношением эстрогенов, прогестинов и ЛТГ после оплодотворения (Баевский, 1970).

Вслед за имплантацией бластоциста в эндометрий большая часть его клеток дифференцируется в трофобласт, образующий контакт с децидуомой эндометрия. В результате формируется особый орган беременности — плацента, основная функция которого не только обеспечение питания и дыхания плода, но и гормонообразование. У некоторых видов, в частности у человека, плацента на определенных стадиях беременности приобретает роль доминирующей, автономно работающей эндокринной железы поддержания и развития беременности. Так, у женщины, начиная с 4-го месяца беременности, эндокринная функция плаценты, а не гипофизарно-яичниковой системы почти целиком регулирует течение беременности. Удаление яичника или гипофиза у женщин после 4-го месяца беременности практически не влияет на дальнейшее ее течение (Баранов, 1957, 1964). У таких же видов, как, например, грызуны, плацента — важнейший, но не ведущий эндокринный орган, поддерживающий вынашивание плода наряду с желтыми телами и гипофизом (Мак Доналд, 1971; Тиррпуан, 1974).

Установлено, что синцитиальные клетки трофобласта плаценты продуцируют ряд стероидных и белковых гормонов: прогестины, эстрогены, хорионический гонадотропин (ХГТ), хорионический мам-

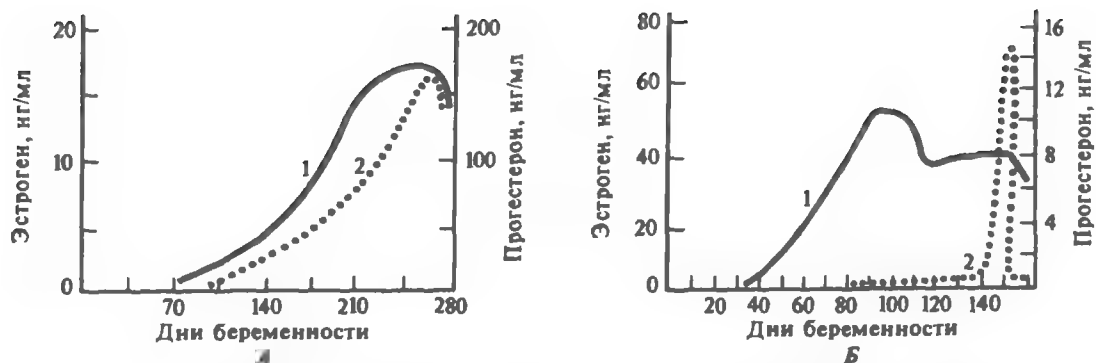


Рис. 83. Динамика концентрации эстрогенов и прогестерона в крови в течение беременности у женщины (А) и овцы (Б):

1 — прогестерон, 2 — эстрогены

мособатотропин (ХСМ), релаксин и, возможно, другие гормоны (Дисфалузи, 1969).

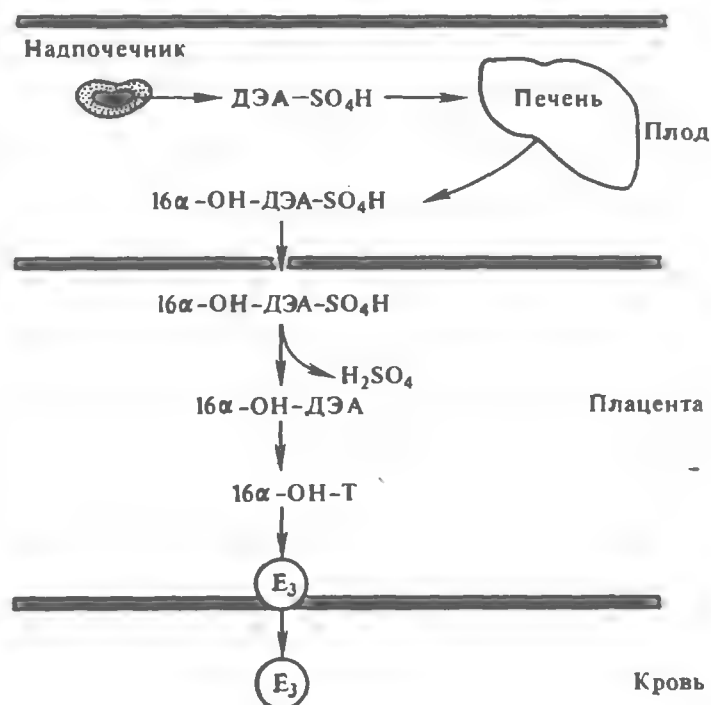
Роль прогестина плаценты и желтых тел — определяющая для развития беременности благодаря стимулирующему действию на функции плацентарных клеток, тормозному влиянию на сокращения миометрия и подавлению процесса овуляции в яичнике. Динамика секреции прогестерона разнообразна у многих видов млекопитающих. Однако во всех случаях на той или иной стадии беременности наступает значительное усиление секреции гестагенов плацентой и желтыми телами (рис. 83). В период максимальной секреции уровень прогестина у беременных особей повышается более чем на порядок по сравнению с небеременными (Цондек, 1938; Мицкевич, 1957, 1978; Соммервилл и др., 1963; Йоханссон, 1970). У представителей семейства собачьих, а также у кроликов главный источник прогестина при беременности — желтые тела яичников, в то время как у приматов, овец и морских свинок — плацента.

Наряду с прогестинами плацента и желтые тела секретируют значительные количества эстрогенов. Плацента в отличие от фолликулов или желтого тела не способна синтезировать эстрогены *de novo* из холестерина. В ее клетках отсутствуют ферменты, обуславливающие стадии превращения прегненолона, Рг и их производных в андрогены. Синтез же эстрогенов плацентой может осуществляться только из андрогенов. Источником андрогенов для синтеза эстрогенов в плаценте являются андрогены надпочечников плода и прежде всего дегидроэпиандростерон-сульфат (Дисфалузи, 1961, 1969). Это соединение секретируется в больших количествах эмбриональной корой надпочечников. Поступая в плаценту, оно подвергается гидролизу под влиянием плацентарных сульфатаз и превращается в неконъюгированный дегидроэпиандростерон (ДЭА), который

там же, претерпевая переход в андростендион и/или Т, подвергается затем ароматизации кольца А, в результате чего образуются E_2 и E_1 . Однако главную часть секретируемых плацентой эстрогенов составляет E_3 . Этот эстроген синтезируется не путем 16α -гидроксилирования стероидов в плаценте, так как 16α -гидроксилаза отсутствует в ее клетках, а за счет 16α -гидроксилированного ДЭА, уже образовавшегося в других тканях. По-видимому, ДЭА-сульфат, секретируемый фетальным надпочечником, превращается в печени плода и, возможно, матери сначала в 16α -окси-ДЭА-сульфат и лишь затем в плаценте метаболизируется в E_3 (рис. 84).

Рис. 84. Функционирование фетоплацентарной единицы в процессе биосинтеза E_3 :

ДЭА- SO_4H^- — дегидроэпиандростерон-сульфат, ДЭА — дегидроэпиандростерон, 16α -ОН-Т — 16α -окситестостерон



Таким образом, в процессе синтеза эстрогенов участвуют кора надпочечников, печень плода и плацента, образующие единую фетоплацентарную единицу, главным секретируемым эстрогеном которой служит E_3 . Максимальная концентрация данного гормона у женщин при беременности в 1000 раз выше, чем вне беременности, в то время как концентрация E_2 и E_1 возрастает лишь в 100 раз (Дисфалузи, 1969). Физиологическое значение усиления секреции эстрогенов, видимо, сводится на ранних стадиях беременности к обеспечению максимального эффекта прогестинов на матку, а на поздних стадиях — к стимуляции развития протоков молочных желез и подготовке родового акта. Считается, что существенное значение для нормального течения беременности на разных ее стадиях имеет определенное соотношение эстрогенов и прогестинов, а не только их абсолютное количество (Мак Доналд, 1971; Коренман, 1971).

ХГТ секретируется плацентой только у приматов. Он образуется в плаценте в больших количествах, особенно в первой четверти беременности (Мидглей, Пирс, 1962; Вебер, 1963). Секреция

данного гликопротеинового гормона, по-видимому, идентичного ЛГ, плацентой практически не зависима от гипоталамуса. Важнейшие функции ХГТ — стимуляция стероидогенеза сначала в желтом теле, затем в плаценте. Не исключено, что ХГТ служит физиологическим стимулятором синтеза ДЭА и его сульфата в зародышевой коре надпочечников. Поскольку у большинства видов животных ХГТ в плаценте не образуется, для поддержания ее стероидогенной деятельности необходимы гонадотропины гипофиза (Налбандов, 1964). В связи с этим гипофизэктомия таких животных может вызывать аборт.

Важнейший белковый гормон плаценты человека и, по-видимому, многих видов животных — ХСМ (Джозимович, Мак Ларен, 1962). Этот гормон начинает секретироваться у женщин с 6-й недели беременности и в дальнейшем, несмотря на значительные колебания, уровень его секреции постепенно нарастает и может достигать колоссальных размеров — до 1 г за сутки (Шервуд и др., 1971). При этом концентрация гормона в крови достигает примерно 500–800 мкг%. Скорость секреции ХСМ, как и скорость секреции ХГТ, не зависима от функций гипофиза. Максимум интенсивности продукции плацентарного лактогена у женщин выявляется в 3-м триместре беременности, совпадая с максимумом скорости продукции прогестинов и эстрогенов.

Считают, что гормон выполняет не столько ростовую, сколько маммотропную функцию, подготавливающую молочные железы матери к последующему акту лактации (см. ниже). Кроме того, ХСМ, вероятнее всего, играет существенную роль в регуляции обмена липидов и углеводов в системе мать — плод.

Плацента у разных видов животных усиленно секретирует на поздних стадиях беременности еще один пептидный гормон — релаксин. В его секреции принимают участие и желтые тела. Релаксин вызывает лизис хряща лонного сращения тазовых костей, расслабляет связки малого таза, мышцы шейки матки и вагины. Таким образом, этот гормон, очевидно, подготавливает материнский организм к родовому акту.

Говоря об эндокринных функциях плаценты, следует подчеркнуть ее особенности: способность секретировать гормоны различной химической природы — стероиды и пептиды — и относительную автономность ее деятельности у некоторых видов от других эндокринных желез (Баграмян, 1972).

Продолжительность беременности и соответственно длительность функционирования плаценты широко варьируется у разных видов млекопитающих и строго детерминирована для каждого ви-

да (табл. 16). Длительность беременности прямо коррелирует с размерами и массой тела взрослых особей данного вида и соответственно размерами плода (Киршенблат, 1950; Финдлей, 1972). У сумчатых беременность непродолжительна: она длится всего лишь 8–42 дня. Донашивание родившегося плода осуществляется, как известно, в сумке.

Таблица 16

Продолжительность беременности и масса тела
женской особи у разных видов
(обобщенные средние данные)

Вид	Масса тела матери, г	Продол- житель- ность бе- ремен- ности, дни	Вид	Масса тела матери, г	Продол- житель- ность бе- ремен- ности, дни
Мышь	25	19	Шимпанзе	$60 \cdot 10^3$	230
Крыса	250	22	Олень	$80 \cdot 10^3$	205
Морская свинка	650	68	Медведь	$115 \cdot 10^3$	210
Кролик	$3 \cdot 10^3$	30	Кит (касатка)	$130 \cdot 10^3$	310
Кошка	$4 \cdot 10^3$	58	Корова	$350 \cdot 10^3$	280
Собака	$12 \cdot 10^3$	62	Носорог	$2 \cdot 10^6$	540
Волк	$20 \cdot 10^3$	80	Слон	$5,5 \cdot 10^6$	625
Овца	$65 \cdot 10^3$	150	Человек	$70 \cdot 10^3$	280

При завершении беременности происходит резкая перестройка ряда эндокринных функций, подготавливающая в конечном итоге родовой акт. Роды обусловлены сложным комплексом нервно-рефлекторных и эндокринных механизмов, приводящих к стимуляции сокращений матки и расслаблению ее шейки, отторжению плаценты, расхождению костей лонного сращения и выходу плода из половых путей материнского организма. Среди эндокринных факторов, участвующих в регуляции родового акта, наиболее существенное значение имеют эстрогены, прогестины, окситоцин, релаксин, глюкокортикоиды.

Повышение уровня секреции эстрогенов перед родами играет, по-видимому, важную роль в стимуляции сокращений миометрия. При этом эстрогены могут производить на контрактильность матки как прямое, так и не прямое действие. Считается, что не прямые эффекты эстрогенных гормонов на миометрий опосредуются стимуляцией выброса окситоцина нейрогипофизом и повышением чувствительности к окситоцину гладкомышечных стенок матки, повышением

возбуждающих α -адренэргических эффектов симпатических нервных волокон, усилением освобождения слизистой матки простагландинов (Робертс, Шэйр, 1969).

ПГ и, в частности, ПГФ₂ α , освобождаемые под влиянием эстрогенов, глюкокортикоидов или других факторов, имеют большое значение для регуляции родовой деятельности, вызывая сильные сокращения миометрия беременной матки и обуславливая лютеолиз. Упомянутые эффекты ПГ и прежде всего их влияние на сократительную способность матки используются в акушерско-гинекологической практике для стимуляции затяжных родов и искусственного прерывания беременности (Бигдеман и др., 1971). Если совокупность эффектов эстрогенов способствует реализации родового акта, то все известные эффекты прогестинов препятствуют его развитию и обуславливают пролонгирование беременности. В связи с этим для стимуляции родов может играть значительную роль снижение секреции прогестинов, происходящее к концу беременности или в начале родового акта (Савченко, 1967; Вист и др., 1968). Снижение секреции прогестинов в этот период у одних видов может быть обусловлено преимущественно отторжением плаценты, у других — лютеолизом. По существующим представлениям, родовой процесс зависит в значительной степени не только от абсолютных концентраций эстрогенов и прогестинов, но и от увеличения их соотношения (Мак Доналд, 1971). Не и исключено, что перед родами повышается резистентность матки к действию прогестинов.

Еще одним гормоном, играющим первостепенную роль в инициации и поддержании родового процесса, является окситоцин. Этот гормон — мощный стимулятор сокращений матки. У многих видов животных его концентрация в крови повышается к началу родового акта и имеет иницирующее значение для родов. Вместе с тем у человека секреция гормона значительно повышается, по-видимому, лишь на поздних стадиях родового процесса и играет соответственно роль поддерживающего фактора (Кох и др., 1965). Препараты окситоцина также применяются в акушерско-гинекологической практике для стимуляции родов. Эффекты окситоцина на контрактильность миометрия существенно зависимы от предшествующего воздействия на него эстрогенов и прогестинов.

Как уже упоминалось, в подготовке родовой деятельности участвует и гормон релаксин. Помимо прямого действия этого гормона на лонный симфизис, связки малого таза, гладкие мышцы шейки матки и вагины, он, как и эстрогены, но в противоположность Рг повышает реактивность миометрия к контрактильному действию окситоцина, а также ангиотензина II и брадикинина.

Предполагают, что не только состояние эндокринного аппарата матери, но и гормоны плода участвуют в регуляции родовой деятельности (напомним, что эндокринные клетки трофобласта также эмбрионального происхождения). Особое место при этом, по-видимому, принадлежит эмбриональной гипофизарно-гипоталамо-адrenalовой системе, повышающей свою активность у представителей разных видов во время родов и перед их наступлением (Бинне и др., 1964; Лиггинс и др., 1967–1969).

Разрушение у плода срединного возвышения, гипофиза или адреналэктомия значительно пролонгируют беременность. И, наоборот, введение в плод или материнский организм АКТГ или глюкокортикоидов стимулирует родовую деятельность. Предложена гипотеза, согласно которой на завершающих стадиях созревания плода, когда его организм уже не может находиться во внутриутробном состоянии, под действием ряда факторов (гипоксия, накопление шлаков, повышение общей двигательной активности) возникает «фетальный стресс», приводящий к интенсивной продукции фетальных кортикостероидов и последующей стимуляции родов (Александер и др., 1971; Финдлей, 1972). Таким образом, эндокринные механизмы матери и плода объединяются в единую систему реализации родового акта. Однако гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковая система эмбриона играет хотя и важную, но не решающую роль в осуществлении родовой деятельности. Гибель плода или разрушение у него элементов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы лишь отодвигает время наступления родового акта, но не предотвращает его.

Необходимо отметить, что роды обеспечиваются не только прямым воздействием комплекса эндокринных факторов на матку, но и нервно-рефлекторными механизмами.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЛАКТАЦИИ И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ МЕХАНИЗМОВ ВЫХАЖИВАНИЯ ПОТОМСТВА

Гормоны выполняют ведущую роль в регуляции репродуктивных процессов не только на стадиях полового развития, спаривания, беременности и родов, но и в осуществлении выхаживания потомства материнским организмом.

Важнейший физиологический механизм выхаживания потомства у млекопитающих — это кормление новорожденных особей молоком матери. Определяющими моментами в реализации это-

го процесса служат дифференцировка специализированных органов для образования молока — молочных желез, а также сам процесс его образования и секреции — лактация. Оба эти процесса гормонзависимы.

Закладка молочных желез из эктодермальных зачатков происходит уже на ранних этапах эмбриогенеза самок и самцов (Паттон, 1969; Рейно, 1971). В дальнейшем рост и развитие желез у мужских особей заторможен Т, у женских же особей на эмбриональных стадиях развития в будущих железах формируется первичный тяж, дающий впоследствии начало протокам.

В постэмбриональном периоде у женских особей происходит рост и ветвление железистых протоков, в пубертатном периоде — ускорение роста и дальнейшее ветвление протоков, а также формирование в них альвеол — основных морфофункциональных единиц желез (рис. 85). Альвеолярные клетки зрелой молочной железы вне беременности обладают лишь потенциальной готовностью к лактации, но при этом не функционируют.

Таким образом, в процессе пубертации осуществляется только начальная дифференцировка железистой структуры, подготавливающая возможность дальнейшего ее развития и функционирования в послеродовой период. В регуляции первого этапа пубертатной дифференцировки молочных желез принимают решающее участие эстро-

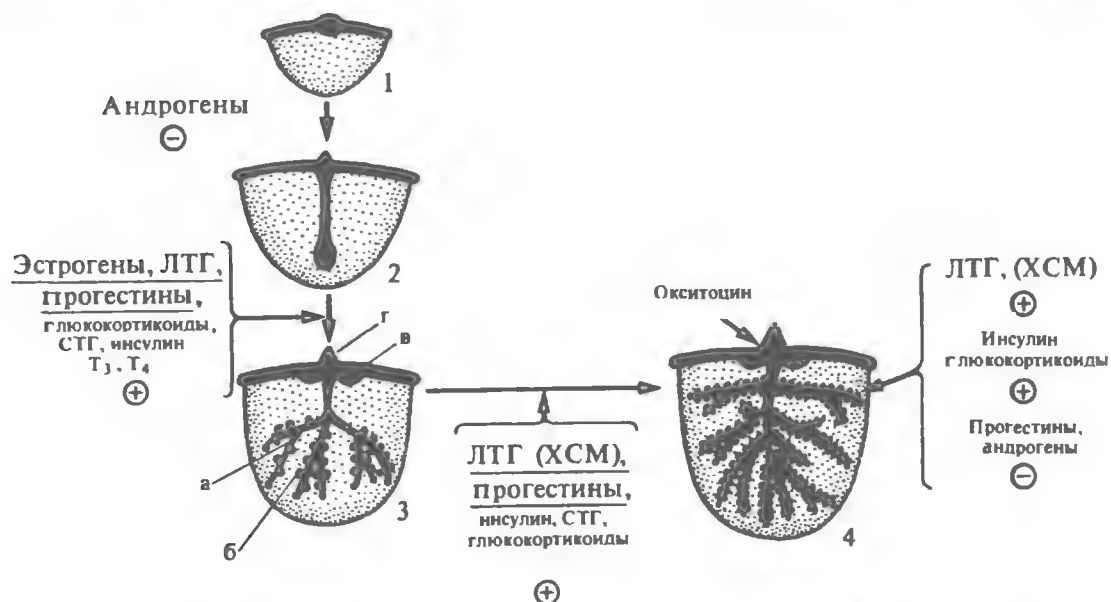


Рис. 85. Основные этапы дифференцировки молочной железы у женских особей млекопитающих:

1 — эмбриональная закладка железы, 2 — гормонзависимая эмбриональная стадия формирования первичного тяжа, 3 — пубертатное гормонзависимое формирование альвеолярного аппарата нелактующей железы, 4 — гормонзависимое формирование лактирующей железы при беременности и в послеродовой период; а — протоки, б — альвеолы, в — миоэпителиальный аппарат, г — сосок

гены, прогестины и пролактин. При этом эстрогены инициируют рост и ветвление протоков и, кроме того, сенсибилизируют их клетки к действию прогестинов и пролактина, стимулирующих формирование альвеолярного аппарата. Вместе с тем эффекты перечисленных гормонов в процессе формирования молочных желез при половом созревании облегчаются и усиливаются СТГ, инсулином, глюкокортикоидами и тиреоидными гормонами. Часть гормональных эффектов может опосредоваться местными эпителиальными факторами роста (Тёркингтон, 1971).

При беременности происходит следующий этап развития желез. Под влиянием ряда гормонов осуществляется стимуляция роста и развития активной формы альвеолярного аппарата грудных желез, способного синтезировать специфические факторы молока, формировать его состав и секретировать на начальных стадиях лактации молозиво (колострум), а затем собственно молоко.

Главными инициаторами предлактационной дифференцировки желез являются сначала прогестерон и ХСМ, а затем ЛТГ. Вместе с тем, как показали эксперименты, проведенные *in vivo* и на культурах тканей, действие этих гормонов подготавливается и пермиссируется инсулином, СТГ и глюкокортикоидами (Блэкстер, 1971; Тёркингтон, 1971, 1973). Прошедшие второй этап дифференцировки молочные железы также под действием гормонов способны активно лактировать и обеспечивать кормление родившегося потомства.

В молоке содержатся все вещества, необходимые для нормального существования и развития новорожденных. Среди специфических гормонзависимых факторов молока особо следует отметить белки — казеин (фосфопротеин), α -лактальбумин, β -лактоглобулин, лактоферин, а также дисахарид лактозу. Биосинтез белков и лактозы, а также липидов осуществляется в альвеолярных клетках желез, остальные компоненты поступают из крови. Биосинтез белков в форме предшественников происходит в особых ансамблях полисом, связанных с эндоплазматическим ретикулумом. Синтезируемые белки депонируются в агрегируемой форме в секреторных гранулах и освобождаются из них в протоки под действием гормональных стимулов путем экзоцитоза.

Белки молока выполняют важную трофическую функцию для потомства. Вместе с тем α -лактальбумин, находясь в альвеолярных клетках молочной железы, участвует также в синтезе лактозы (рис. 86). Конечные этапы биосинтеза молочного сахара из уридиндифосфогалактозы (активированной галактозы) и глюкозы контролируются специальной ферментной системой — синтетазой



Рис. 86. Биосинтез лактозы и белковых компонентов молока и их регуляция в лактирующей молочной железе

лактозы. В молочной железе эта система состоит из ферментов галактозил-трансферазы («белок А»), содержащейся в различных тканях, и α -лактальбумина («белок В»), специфичного для лактирующих молочных желез. Последний сам не обладает каталитической активностью, но специфически повышает сродство «белка А» к глюкозе. В результате «белок А» в молочной железе использует в качестве второго субстрата реакции (первый УДФ-галактоза) не N-ацетилглюкозамин, как в других тканях, не содержащих α -лактальбумин, а глюкозу. Тем самым α -лактальбумин тканеспецифически переключает реакцию с образования N-ацетиллактозамина на синтез лактозы, легко расщепляемой в пищеварительном тракте детеныша.

Биосинтез α -лактальбумина и, следовательно, лактозы, а также биосинтез казеина, β -лактоглобулина и лактоферрина непосредственно стимулируется пролактином и ХСМ, особенно в присутствии инсулина и СТГ. Все эти эффекты пермиссируются глюкокортикоидами и эстрогенами в низких концентрациях. В то же время прогестерон и особенно тестостерон тормозят образование специфических компонентов молока. Ингибиторный эффект упомянутых стероидов также пермиссируется глюкокортикоидами.

Образование специфических факторов молока и собственно лактация как секреторный процесс начинаются еще при беремен-

ности. В это время в небольших количествах секретируется преимущественно молозиво. Обильная секреция молока начинается в первые дни после родов. Эндокринные механизмы лактации могут варьироваться у разных видов животных (Блэкстер, 1971). Однако у всех видов главный стимулятор секреции молока после родов — ЛТГ. Его эффекты усиливаются или пермиссируются теми же гормонами, которые обуславливали дифференцировку железистых клеток и биосинтез молочных факторов во время беременности. Стимуляция секреции ЛТГ гипофизом в послеродовом периоде определяется относительно высоким уровнем эстрогенов и низким содержанием прогестинов в организме кормящей матери. Действие этих половых стероидов на секрецию ЛТГ реализуется через гипоталамус и гипофиз. Лактогенный эффект ЛТГ, как уже упоминалось, усиливается СТГ и пермиссируется глюкокортикоидами. Причиной усиленной секреции этих гормонов является, по-видимому, родовая и послеродовая стрессовая ситуация, возникающая в материнском организме. Наряду с усиленной секрецией глюкокортикоидов в послеродовом периоде происходит снижение синтеза и секреции транскортина печенью (Вестфал, 1970). Вследствие этого концентрация свободной, эффективной формы кортикостероидов возрастает. Данный механизм активации глюкокортикоидных гормонов дополняет усиление секреции гормонов корой надпочечников.

Помимо эндокринных факторов стимулятором лактации служит акт сосания молока новорожденными. Сосание оказывает стимулирующий эффект как в результате прямого действия на железу, способствуя выходу молока из железистых клеток, так и рефлекторно через гипоталамические вазомоторные центры, изменяющие кровоток в железе. При этом увеличивается секреция ЛТГ и АКТГ.

В увеличении секреции ЛТГ важную роль играет рефлекторное торможение дофаминергических нейронов гипоталамуса. Соответственно дофамин и его агонисты (бромкриптин и α -эргокриптин) ингибируют секрецию ЛТГ и лактацию (Флинт, Энсор, 1979). На уровень лактации и качество молока у представителей каждого вида влияют факторы питания. Дисбаланс секреции упомянутых гормонов может быть одной из причин развития рака молочной железы (Лазарев, 1969; Мак Гуайр и др., 1976).

Особое место в эвакуации молока из лактирующей молочной железы принадлежит окситоцину. Этот гормон усиленно секретируется нейрогипофизом рефлекторно на акт сосания и способствует выходу молока из молочной железы, вызывая сокращение особых миоэпителиальных клеток (см. рис. 86). Обеспечивая усиленную

эвакуацию молока из железистых клеток, окситоцин косвенно стимулирует процесс лактации (Мартини, 1965; Тиндал, 1974).

Кормление новорожденного потомства на ранних этапах онтогенеза продуктами, образующимися в теле матери, присуще не только млекопитающим, но и некоторым видам птиц. Например, у самок и самцов голубей в конце периода насиживания яиц в нижнем отделе слизистой пищевода гипертрофируются две особые железы (зобные), продуцирующие специфический секрет — голубиное молочко (зобная каша).

Показано, что процессы дифференцировки желез и секреции молочка специфически индуцируются ЛТГ (Риддл, 1931). ЛТГ обуславливает также проявление инстинктов насиживания яиц, кормления птенцов и их обучения. Он важнейший стимулятор различных инстинктов выхаживания потомства не только у птиц, но и у млекопитающих, а также других классов позвоночных.

ГОРМОНЫ И АДАПТАЦИЯ

Одно из общих свойств живых организмов — способность к адаптации. Сущность адаптации — обеспечение самосохранения и самоподдержания живой системы в меняющихся условиях внешней среды. Множество разнообразных адаптивных механизмов включаются в ответ на воздействия, вызывая совокупность обратимых метаболических изменений в организме, направленных на поддержание постоянства его внутренней среды, стационарных состояний (гомеостаз) (Бернар, 1865; Кеннон, 1928). В координации защитно-приспособительных реакций животного организма ведущая роль наряду с нервной и иммунной системами и в тесной связи с ними принадлежит эндокринным железам.

Эндокринные функции имеют существенное значение в организации сложных комплексов как неспецифических, так и специфических адаптационных процессов. Специфические реакции адаптации включаются дифференцированно в ответ на качественно определенные стимулы, например, на факторы, влияющие на водно-солевой баланс, углеводный и жировой обмены, энергообмен и т.д. Неспецифические реакции — ответ организма на любое воздействие, они развиваются стереотипно независимо от его природы. Поскольку каждый воздействующий на организм фактор имеет свою специфику, он вызывает развитие в организме соответствующего комплекса специфических адаптивных ответов. Однако тот же фактор действует на организм и как любой другой, а следовательно, всегда вызывает развитие комплекса неспецифических адаптивных реакций (Селье, 1950).

ГОРМОНЫ И СТРЕСС

Стресс — совокупность всех неспецифических изменений, возникающих в организме под влиянием любых воздействий и включающих, в частности стереотипный комплекс неспецифических защитно-приспособительных реакций (Селье, 1936–1952). Агент, вызывающий стресс, называют стрессором. По существу, стрессором является всякое достаточное сильное (не обязательно экстремальное) воздействие — тепло, холод, эмоциональное воздействие, болевые раздражения, голодание, интоксикация и т.д. Комплекс неспецифических защитно-приспособительных реакций при стрессе,

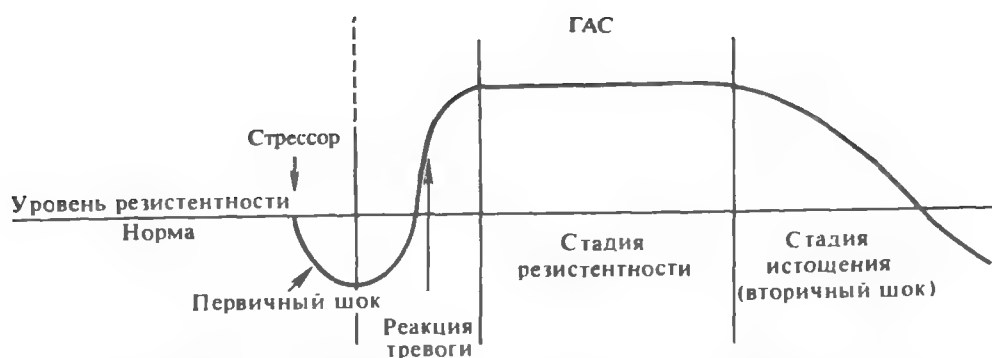


Рис. 87. Динамика изменения резистентности организма при стрессе (генерализованный адаптационный синдром, ГАС)

направленных на создание устойчивости (резистентности) организма к любому фактору, обозначается Селье как общий (генерализованный) адаптационный синдром (ГАС), в динамике которого закономерно прослеживаются три стадии, характеризующие резистентность организма в развитии стресса: 1) реакция тревоги; 2) стадия резистентности, 3) стадия истощения (рис. 87). Адаптационному синдрому предшествует шок. Длительность и выраженность каждой стадии может варьироваться в зависимости от природы и силы стрессорного агента, вида животного и физиологического состояния организма.

Первая стадия синдрома (реакция тревоги) характеризует остро протекающую, активную мобилизацию адаптационных процессов в организме в ответ на всякое смещение гомеостаза при стрессе (на первичный шок). В это время устойчивость организма к воздействиям быстро возрастает. Во второй стадии (стадии резистентности) устанавливается повышенная сопротивляемость к стрессору, которая носит общий, неспецифический характер. Например, если стресс вызывается холодом, то на стадии резистентности выявляется повышенная устойчивость не только к холоду, но и к действию повышенной температуры, рентгеновских лучей, токсинов и т.д. В случаях когда стресс слишком сильный или длительный, защитно-приспособительные механизмы организма могут истощаться и общий адаптационный синдром переходит в третью стадию (стадию истощения), характеризующуюся снижением резистентности организма к данному стрессору и другим видам стрессорных воздействий. Эта стадия называется также вторичным шоком.

Многочисленные исследования Селье и других авторов показали, что одним из важнейших организаторов реализации общего адаптационного синдрома в организме позвоночных при различных формах стресса является гипоталамо-гипофизарно-

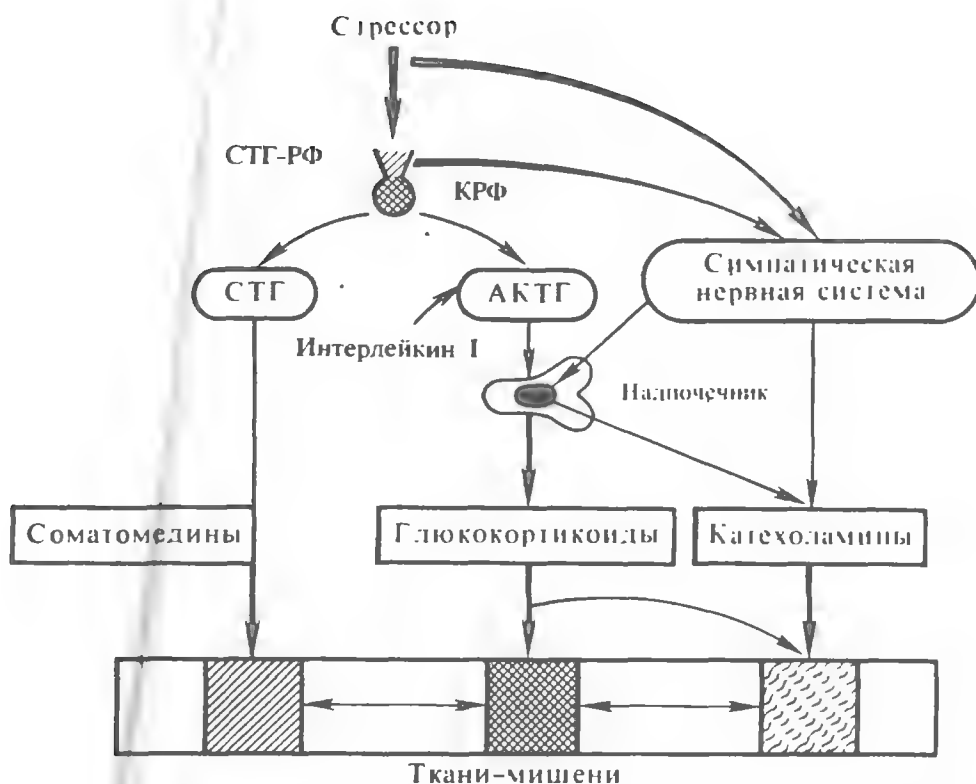


Рис. 88. Важнейшие гормоны, участвующие в регуляции общего адаптационного синдрома (пояснения см. в тексте)

надпочечниковая система (рис. 88, 89). Так, при любых воздействиях на организм всегда отмечается быстрое нарастание секреции глюкокортикоидов корой надпочечников, прямо пропорциональное в определенных интервалах силе воздействия. Нарастанию секреции глюкокортикоидов постоянно предшествует усиление секреции КРФ гипоталамусом и АКТГ гипофизом. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (рис. 88, 89). Так, при любых воздействиях на организм всегда отмечается быстрое нарастание секреции глюкокортикоидов корой надпочечников, прямо пропорциональное в определенных интервалах силе воздействия. Нарастанию секреции глюкокортикоидов постоянно предшествует усиление секреции КРФ гипоталамусом и АКТГ гипофизом. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

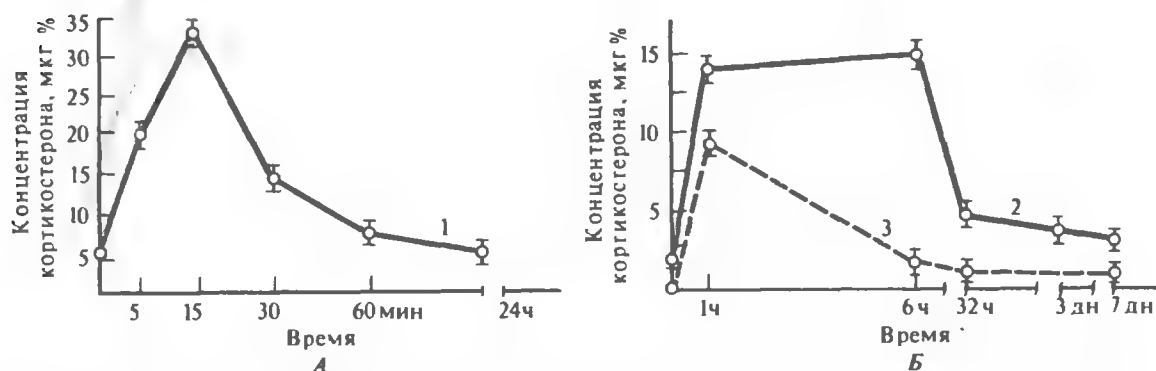


Рис. 89. Концентрация кортикостерона в плазме крови у животных при стрессе

А — в плазме крови самцов крыс при иммобилизации животных в течение 10 мин; Б — в плазме крови самцов мышей при ссаживании в одну клетку шести животных, которые до этого времени содержались поодиночке (стресс формирования сообщества): 1, 2 — стресс интактных животных, 3 — стресс животных, десимпатизированных введением 6-оксидофамина

гипофизарно-адреналовой системы происходит на стадии тревоги. Гипофизэктомия или разрушение области срединного возвышения гипоталамуса снимает реакцию адреналовой коры на стресс. Эти воздействия, а также адреналэктомия (на фоне введения доз кортикостероидов, поддерживающих жизнь животного в состоянии покоя) предотвращают развитие общего адаптационного синдрома, и, как правило, резко снижают резистентность организма к действию разных стрессоров. И, наоборот, введение природных или синтетических глюкокортикоидных гормонов стрессируемым животным может повышать уровень адаптации к различным воздействиям. Эти данные позволили применять кортикостероидные препараты в клинической практике при сильных травмах или при длительных хирургических операциях для предупреждения развития вторичного шока (Глинин, 1969). Показано также, что многие патологические процессы разворачиваются на фоне истощения функциональных резервов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Накоплено много данных о путях и механизмах действия глюкокортикоидных гормонов на организм. Во избежание ненужных повторений (см. гл. 3, 8) мы кратко резюмируем основные данные. F и его аналоги вызывают лизис тимико-лимфоидной ткани и острый выброс антител из разрушающихся лимфоидных клеток, но соответственно тормозят новообразование иммунных тел; вызывают также торможение синтеза белка в различных видах соединительной ткани, слизистых оболочках и мышцах; стимулируют синтез общего белка и ряда ферментов обмена аминокислот и глюконеогенеза в печени, усиливая в этом органе синтез глюкозы и ее секрецию в кровь; тормозят синтез ДНК во всех тканях, ингибируют транспорт глюкозы и ее утилизацию в мышцах и жировой ткани; стимулируют липолиз и обуславливают гиперлипацидемию, пермиссируют эффекты адреналина, глюкагона, ЛТГ и некоторых других гормонов на различные органы и ткани; вызывают повышение возбудимости коры и ряда подкорковых структур головного мозга; в определенных дозах снижают проницаемость кровеносных сосудов, тормозят воспаление и развитие аллергических реакций; усиливают задержку Na^+ в крови и экскрецию K^+ , тормозят половую функцию.

Отметим, что при стрессорной активизации системы гипоталамус — гипофиз наряду с усиленным образованием АКТГ и глюкокортикоидов происходит усиленное образование опиоидов, липотропина и МСГ из ПОМК. Опиоиды и МСГ способны оказывать прямые влияния на мозг, вызывая возбуждение и обезболивание, а также на симпатическую нервную систему. АКТГ, липотропины и МСГ

обладают жиромобилизующим действием. Указанные гормоны существенно дополняют эффекты глюкокортикоидов. Однако анализ всех адаптивных влияний глюкокортикоидов и других гормонов данной системы не позволяет составить достаточно убедительную концепцию о сущности самодовлеющего адаптивного действия гормонов коры надпочечников (Селье, 1977). Несомненно, индуцируемые гормонами острый выброс готовых антител лимфоцитами, переключение пластических процессов на энергетические, гипергликемия и гиперлипацидемия, пермиссивные и другие эффекты могут играть защитно-приспособительную роль на определенных этапах развития стресса. Однако физиологический смысл различных влияний глюкокортикоидов на ткани при стрессе теряется, если их рассматривать изолированно от эффектов других гормонов и нервных механизмов, также участвующих в регуляции неспецифических адаптивных реакций организма. Действительно, трудно представить самостоятельное адаптационное значение торможения кортикостероидами синтеза антител, формирования воспалительных реакций, потребления глюкозы мышцами — процессов, имеющих огромное значение для поддержания гомеостаза. Очевидно, анализ адаптивного синдрома и механизмов адаптивного действия глюкокортикоидов рационально проводить не изолированно, а в связи и в сопоставлении с динамикой секреции других гормонов и негормональных факторов при стрессе и механизмами их взаимодействия с клетками. Этот вывод вполне согласуется с многочисленными экспериментальными данными, полученными самим Селье и другими эндокринологами (Шёлк, 1969, 1970; Федотов и др., 1972 и др.)

К группе стрессорных гормонов помимо глюкокортикоидов относятся соматотропин и функционально связанные с ним гормоны (соответствующие рилизинг-факторы, «соматомедины»). Видимо, у большинства видов (за исключением крысы) скорость секреции СТГ, как и глюкокортикоидов, закономерно уве-

личивается при различных воздействиях на организм на стадии тревоги генерализованного адаптационного синдрома (рис. 90). Наряду с некоторыми эффектами, общими для СТГ и глюкокортикоидов, ростовой гормон

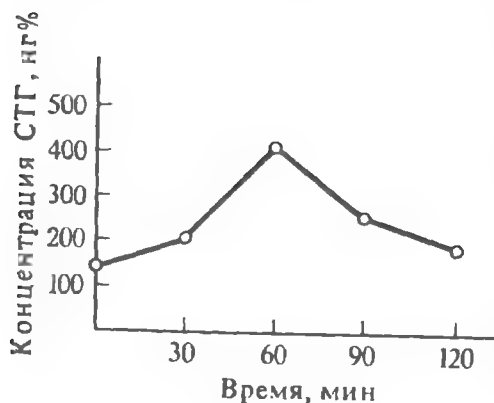


Рис. 90. Концентрация СТГ в плазме крови у человека при стрессе, вызванном 5-минутной мышечной нагрузкой

является во многих отношениях антагонистом кортикостероидов. Вызывая, как и глюкокортикоиды, стимуляцию глюконеогенеза в печени и липолиз в адипозной ткани, гипергликемию и гиперлипацидемию, СТГ, в противоположность кортикостероидам, усиливает синтез белка не только в печени, но и других тканях, в частности, усиливает синтез антител лимфоидными клетками. Он повышает также вхождение углеводов в мышечные клетки. СТГ — не только стимулятор иммуногенеза, но и провоспалительный гормон, обуславливающий высокую интенсивность развития воспаления — этой важнейшей местной реакции защиты. Предполагается, что для нормального течения общего адаптационного синдрома существенны не только абсолютные концентрации двух типов гормонов — глюкокортикоидов и СТГ, но и их оптимальное соотношение в каждый данный момент стрессорного процесса. Именно соотношение ката- и анаболических гормонов в крови и будет адекватно определять на каждом этапе развития стресса необходимое для организма ослабление или усиление иммунных реакций, торможение или стимуляцию воспаления и т.д.

Не исключено, что устойчивый дисбаланс гормонов при длительном стрессе может быть источником ряда патологических процессов. В этом случае непосредственной причиной болезней, возможно, станут не строго определенные патогенные факторы внешней среды, а дисбаланс механизмов неспецифической адаптации. Такие болезни предложено называть «болезнями адаптации» (Селье, 1950, 1952). Постулируется, что причины таких заболеваний множественны, патогенетические же механизмы их развития принципиально однотипны и связаны с нарушением течения общего адаптационного синдрома при любых воздействиях. Если в стрессорных ситуациях происходит стабильный сдвиг равновесия адаптивных гормонов в сторону анаболических, противовоспалительных соединений типа СТГ, то, согласно гипотезе, в организме могут при некоторых условиях развиваться гиперергические заболевания типа коллагенозов, бронхиальной астмы, сенной лихорадки и т.д. Именно такого типа заболевания человека эффективно компенсируются в клинической практике введением препаратов кортикостероидов, относительная эндогенная недостаточность которых предполагается гипотезой. Если же в организме устойчиво возникает относительное преобладание катаболических, противовоспалительных гормонов типа глюкокортикоидов, то при стрессе в таком организме проявляется склонность к септическим состояниям, язвенным и дистрофическим процессам, опухолевому росту. При таких состояниях целесообразно, очевидно, лечение больных анаболическими и имму-

ногенными препаратами. Моделирование болезней адаптации и их лечения может быть воспроизведено в эксперименте с помощью соответствующих гормонов (Селье, 1952; Розен, 1962, 1963; Горизонтов, Протасова, 1968).

Наряду с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-соматомединовой системами важную роль в регуляции неспецифических адаптивных реакций организма играет *симпато-адреналовая система* (Кеннон, 1922–1929; Орбели, 1922–1927). Убедительно показано, что в ответ на различные воздействия в организме происходит быстрое возбуждение симпатической нервной системы и усиление секреторной деятельности мозгового слоя надпочечников. Интенсивный выброс катехоламинов надпочечниками и окончаниями симпатических нервных волокон приводит организм в состояние общей повышенной активности при стрессе: 1) стимулируется глюкогенолиз в печени, возникает гипергликемия, повышается утилизация глюкозы в скелетных мышцах и некоторых других тканях; 2) стимулируется липолиз и повышается в крови содержание свободных жирных кислот; 3) повышаются тканевое дыхание и температура тела; 4) усиливаются и учащаются сокращения сердечной мышцы; 5) повышается кровяное давление; 6) расширяются коронарные сосуды; 7) расширяются бронхи и усиливается легочная вентиляция; 8) увеличивается возбудимость коры головного мозга; 9) повышается работоспособность скелетных мышц; снижается проницаемость мембран к токсинам и улучшаются клеточные контакты; пермиссируются эффекты глюкокортикоидов и т.д.

Установлено, что деятельность симпато-адреналовой системы и центральных адренергических образований взаимосвязана с функциями гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Так, большинство эффектов катехоламинов на клетки пермиссируется глюкокортикоидами (см. гл. 8). Кроме того, кортикостероиды стимулируют в хромоаффинной ткани биосинтез фермента фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы, способствующего превращению норадреналина в адреналин (Вуртман, Аксельрод, 1966). Катехоламины, образующиеся в окончаниях нейронов гипоталамуса, могут быть стимуляторами секреции кортиколиберинов и служить физиологическими активаторами гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (Фогт, 1956). Для полноценного функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, по крайней мере у некоторых видов животных, необходимо наличие интактной симпатической нервной системы. Так, субтотальная десимпатизация мышцей с помощью 6-оксидофамина резко снижает базальный уровень кортикостерои-

дов в крови и ответ коры надпочечников животных на стресс, по-видимому, повышая ее истощаемость (см. рис. 89, Б) (Родионов, Розен и др., 1976).

Таким образом, в реакции неспецифической адаптации в качестве главных регулирующих факторов включается ряд вышеупомянутых нейрогормональных систем, каждая из которых вносит особый вклад в формирование этих реакций. Возможно в координацию ответов на стресс могут также включаться и другие гормоны — T_3 и T_4 , ЛТГ, глюкагон, ВИП и др.

РОЛЬ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ОСМОТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ И КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ НАТРИЯ И КАЛИЯ

Как известно, у животных вода составляет приблизительно 70% массы тела. Вода — среда, в которой растворены или диспергированы различные вещества, входящие в качестве необходимых компонентов в состав живого тела. Кроме того, вода принимает активное участие в течении обменных процессов. От ее количества в организме зависит концентрация веществ, содержащихся в клетках и циркулирующих жидкостях. Эти концентрации должны быть относительно постоянными для каждого вида животных.

Главным фактором, определяющим количество воды в организме и поддерживающим необходимое равновесие между интра- и экстрацеллюлярными объемами жидкости, является осмотическое давление крови. Стабилизация этого показателя у высших животных [он равен 7,6 атм ($\sim 7,6 \cdot 10^5$ Па), или 300 мосмоль/л] исключительно важна для обеспечения общего метаболического гомеостаза и величины кровяного давления. Уровень осмотического давления крови определяется концентрацией в ней солей и прежде всего концентрацией ионов Na^+ . Ионы Na^+ удерживают воду в крови и контролируют ее осмотическое давление. От концентрации Na^+ в значительной мере зависит объем циркулирующих и внутриклеточной жидкостей. Таким образом, водный обмен в организме тесно связан с солевым обменом и прежде всего натриевым, а осмотическое давление обусловлено как количеством воды, так и концентрацией Na^+ . Однако натриевый баланс в свою очередь тесно связан с обменом ионов K^+ , H^+ , а также некоторых других ионов. В организме всегда есть нормальная ионная асимметрия между внеклеточным и клеточным пространством: во внеклеточной

жидкости значительно преобладает Na^+ , во внутриклеточной — K^+ . Поддержание нормального ионного градиента чрезвычайно важно для осуществления всех видов жизнедеятельности каждой клетки и многоклеточного организма в целом. Изменение ионного равновесия может привести к нарушению трансмембранной разности потенциалов в нервных и мышечных клетках, необходимой для передачи нервного импульса и мышечного возбуждения, нарушениям биосинтеза белка, гликолиза, дыхания и окислительного фосфорилирования в разных клетках, к глубоким расстройствам почти всех функций организма и, наконец, к смерти.

Следовательно, поддержание водно-солевого гомеостаза жизненно необходимо для осморегуляции, обеспечения оптимальных объемов интра- и экстрацеллюлярной жидкостей, а также их соотношения и величины кровяного давления; для обеспечения нормальной асимметрии распределения одновалентных ионов в организме.

Процессы осморегуляции и регуляции соотношения Na^+ и K^+ взаимосвязаны. Оба они в значительной мере реализуются через специализированные железистоэпителиальные структуры, основная функция которых — регуляция водно-солевого баланса. К этим структурам у позвоночных животных относятся почки, кишечник, потовые и слюнные железы, мочевой пузырь, кожа, жабры и некоторые другие. У насекомых такими структурами являются мальпигиевы трубки и ректум. Именно эти структуры и служат главными органами-мишенями для ряда гормонов, специфически контролирующих уровень осмотического давления и соотношения ионов Na^+ и K^+ , а также H^+ в организме. Под действием специфических факторов, изменяющих данные параметры (прием большого количества воды или водное голодание, сухоедение, нарушение солевого рациона, изменения экскреции воды и солей, кровопотери, резкие изменения кровяного давления и т.д.), происходит закономерное изменение уровня секреции гормонов соответствующими эндокринными железами. В результате этого направленно меняется интенсивность деятельности экскреторных органов, что и обуславливает в норме восстановление исходного водно-солевого равновесия. Одновременно включаются и нервные механизмы, регулирующие поступление воды и солей в организм.

Таким образом, специальная группа гормонов наряду с центральной нервной системой ведаёт осморегуляцией и поддержанием определенного соотношения $\text{Na}^+ : \text{K}^+$, а также артериального давления. Главные гормоны этой группы у позвоночных — АДГ

и его аналоги, альдостерон и атриопептиды. Данные гормоны регулируют указанные функции в тесной связи с ренин-ангиотензиновой, кининовой, ПГ и вегетативной нервной системами.

Вазопрессин и водно-солевой гомеостаз. Вазопрессин (аргинин- или лизин-вазопрессин) — гормон, образующийся в области супраоптических ядер гипоталамуса и депонируемый нейрогипофизом, регулирует осмотическое давление крови в основном путем усиления задержки воды в организме. У млекопитающих этот гормон тормозит диурез почками, что и послужило основанием для второго названия вазопрессина — антидиуретический гормон (АДГ). У всех других позвоночных функцию вазопрессина в регуляции водного баланса выполняет его гомолог — вазотоксин, а также

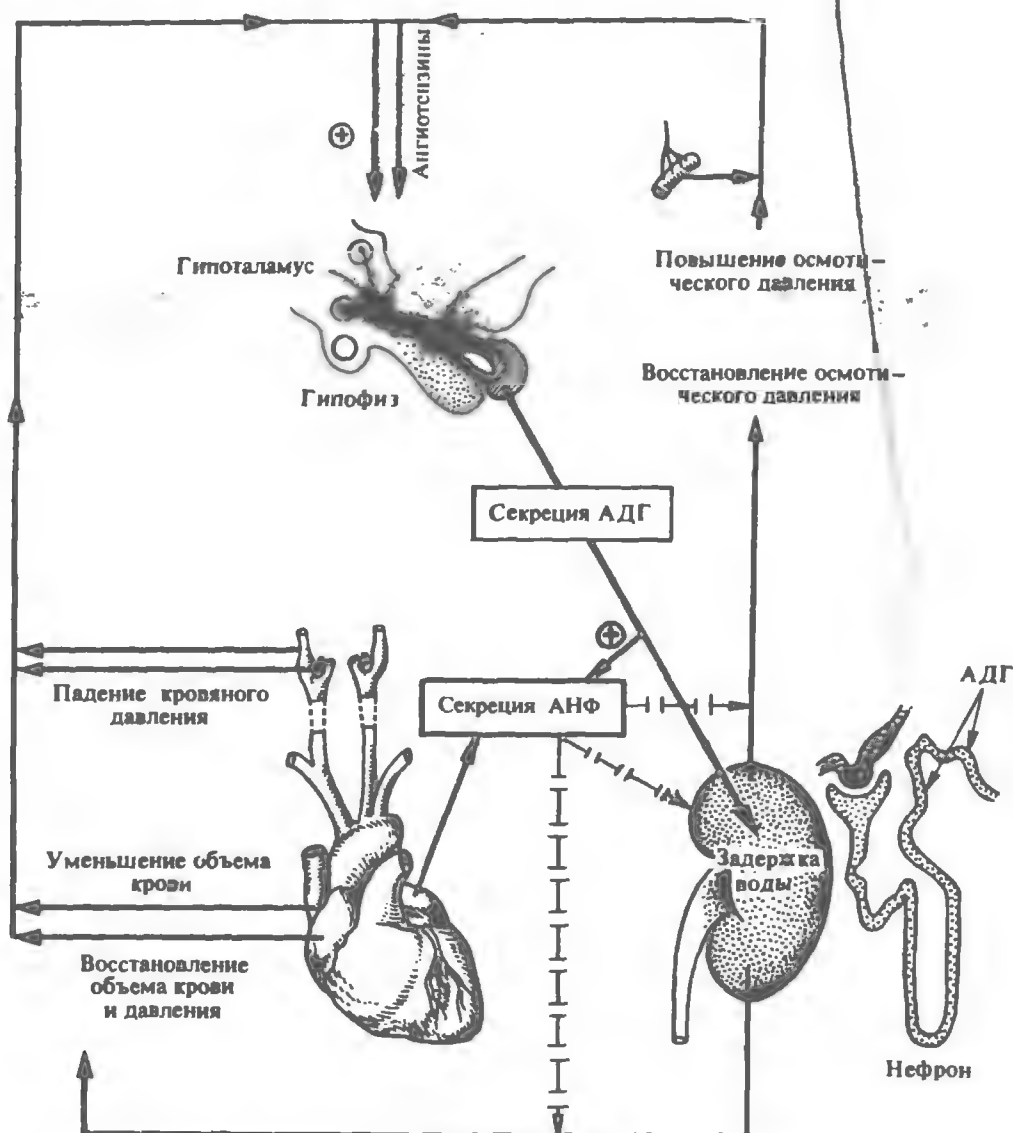
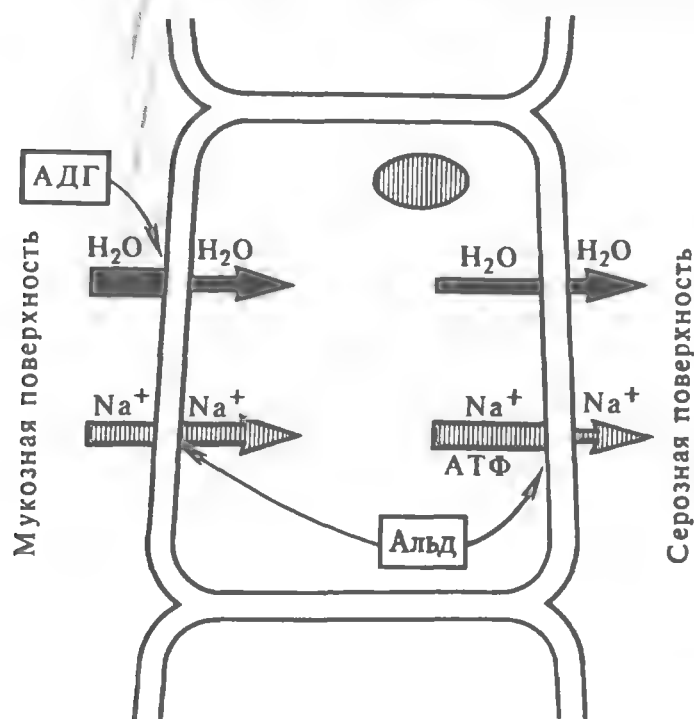


Рис. 91. Регуляция водного обмена и участие АДГ в саморегуляции кровяного давления, объема циркулирующей крови и осмотического давления (по П. Клеггу, А. Клегг, 1971 с изменениями)

в меньшей степени нейрогипофизарные гормоны окситоцинового ряда (см. гл. 3).

Главной точкой приложения действия АДГ у млекопитающих является, как уже упоминалось, почечный нефрон, точнее его дистальные извитые канальца и собирательные трубочки. Действуя на эти участки нефрона, гормон избирательно стимулирует реабсорбцию воды из первичной мочи в кровь (Камм, 1928; Гиневский, 1964; Наточин, 1972). В отсутствие вазопрессина избирательного захвата воды в дистальных фрагментах извитых канальцев практически не происходит. Вместе с тем именно данные участки нефрона и являются регуляторными в отношении величин диуреза и концентрирования мочи, так как в вышележащих участках нефрона вода реабсорбируется обязательно по осмотическому градиенту. Осмотический градиент, возникающий на всем протяжении нефрона вследствие активной реабсорбции ионов Na^+ и накопления их в околоканальцевой среде (см. ниже), определяет направление пассивного движения воды и некий постоянный уровень ее всасывания из первичной мочи. Этот постоянный, облигатный уровень обратного всасывания воды в почке очень высок и составляет примерно $7/8$ объема ультрафильтра при любых условиях. В дистальных отделах канальцевого аппарата и собирательных трубок осмотический градиент не только сохраняется, но даже возрастает. Однако здесь его функциональное значение отступает на второй план и уступает первое место избирательной проницаемости стенок этого сегмента канальцев для воды. Уровень же проницаемости канальцев, а следовательно, и уровень реабсорбции воды, объем экскретируемой конечной мочи и ее концентрированность почти целиком зависят от АДГ (рис. 91, 92).



сти канальцев, а следовательно, и уровень реабсорбции воды, объем экскретируемой конечной мочи и ее концентрированность почти целиком зависят от АДГ (рис. 91, 92).

Рис. 92. Гормональная регуляция проницаемости железисто-эпителиальных клеток экскреторных органов для воды и Na^+ :

Альд — альдостерон, АДГ — антидиуретический гормон (вазопрессин)

При заболевании гипоталамо-нейрогипофизарной системы, связанном с недостаточностью продукции АДГ — несахарный диабет (мочеизнурение), — реабсорбция воды в дистальных отделах канальцев и собирательных трубочках может резко снижаться, величина же суточного диуреза — резко возрастать. В некоторых случаях такие больные экскретируют в сутки 30 л мочи вместо примерно 1,5 л в норме. Это соответственно приводит к повышению осмотического давления крови, снижению кровяного давления, уменьшению тургора клеток и т.д. Аналогичный эффект вызывает гипопизэктомия и особенно разрушение области супраоптических ядер гипоталамуса у животных в эксперименте. Заместительная терапия несахарного диабета с помощью введения в организм препаратов АДГ нормализует у больных уровень диуреза и водный обмен в целом.

Таким образом, у млекопитающих осморегулирующая роль АДГ, сводится главным образом к избирательной стимуляции реабсорбции воды в дистальных отделах нефрона. Вместе с тем определенное значение в эффектах гормона на водный обмен у млекопитающих имеет и аналогичное его действие на реабсорбцию воды в слизистой кишечника и слюнных железах. Вероятнее всего, вазотоцин и мезотоцин у птиц и рептилий осуществляют осморегуляцию также через почки и кишечник. У амфибий же важнейшие органы-мишени для антидиуретических гормонов — мочевой пузырь и кожа. Нейрогипофизарные гормоны у амфибий стимулируют реабсорбцию воды из мочи, содержащейся в мочевом пузыре, и захват воды кожей из окружающей среды (Бентли, 1960, 1976; Лиф, Хейс, 1971). У рыб точкой приложения действия соответствующих гормонов нейрогипофиза наряду с почкой являются жабры. Интересно, что у представителей этого класса позвоночных в регуляции водного обмена помимо гипоталамо-нейрогипофизарного комплекса принимает участие и особая железа урофиз — гомолог нейрогипофиза, расположенная у хвостового отдела позвоночника. Один из четырех известных его гормонов уростенинов (уростенин IV) сходен по своим свойствам с вазотоцином (Зельник, Ледерис, 1973).

Ренальные и экстраренальные эффекты АДГ и его аналогов осуществляются с помощью единого механизма. Предполагают, что клетки всех гормончувствительных экскреторных железисто-эпителиальных структур имеют неоднородную клеточную поверхность. Согласно гипотезе неоднородность (полярность) поверхностей таких клеток обусловлена различной проницаемостью их мембран для воды и солей (главным образом натриевых). Мукозная (апи-

кальная) поверхность клеток, обращенная в просвет канальцев нефрона, в полость мочевого пузыря или в сторону внешней среды в коже, относительно легко проницаема для солей, но представляет собой «поровый» барьер для воды. Внутренняя же, серозная (базальная) поверхность клеток проницаема для воды, но составляет барьер для Na^+ (см. рис. 92). Полагают, что АДГ увеличивает просвет «пор» апикальной поверхности клеточной мембраны и тем самым снижает мукозный барьер для воды, усиливая ее диффузионный поток внутрь клетки. Из клетки вода свободно проникает через серозную поверхность в кровь (Лихтенштейн, Лиф, 1965; Бекмухаметова, 1975).

Многочисленные исследования показали, что АДГ и его аналоги реализуют свои эффекты на проницаемость эпителиальных клеток к воде с помощью цАМФ в качестве посредника (Браун и др., 1963). Ионы Ca^{2+} , в высоких концентрациях ингибирующие Ац, тормозят и гидроосмотический эффект АДГ (Питерсон, Эдельман, 1970). Вместе с тем следует подчеркнуть, что влияние АДГ на диффузию воды в эпителиальные клетки непосредственно не связано ни с концентрацией ионов Na^+ , ни с системой его транспорта (Бентли, 1959; Финн и др., 1966).

АДГ-продуцирующий гипоталамо-нейрогипофизарный комплекс, являясь важнейшим регулятором осмотического давления крови, чутко реагирует на любые изменения в осмотических процессах и связанные с ними изменения гемодинамики и диуреза. Всякие сдвиги в течении этих процессов специфически приводят к изменению уровня секреции АДГ или его аналогов по механизму отрицательной обратной связи (Шейр, 1962; Бентли, 1976). Так, снижение объема плазмы крови при кровопотере всего лишь на 8% приводит к быстрому повышению секреции АДГ у животных. Аналогичный эффект вызывает введение животным гипертонических растворов хлористого натрия или глюкозы, увеличивающих осмотическое давление только на 2%. Стимулирующее влияние на секрецию АДГ оказывают также введение белковых растворов, водное голодание, избыточное потребление соли, снижение кровяного давления, гипоксия и т.д. Усиленная секреция гормона в этих условиях способствует повышению количества воды в плазме, восстановлению осмотического давления крови, увеличению количества циркулирующей жидкости и величин кровяного давления. Наоборот, торможение диуреза, алиментарное обводнение организма, низкосолевая диета, повышение кровяного давления, гипероксия вызывают торможение секреции АДГ. Напомним, что гормон способен оказывать влияние на кровяное

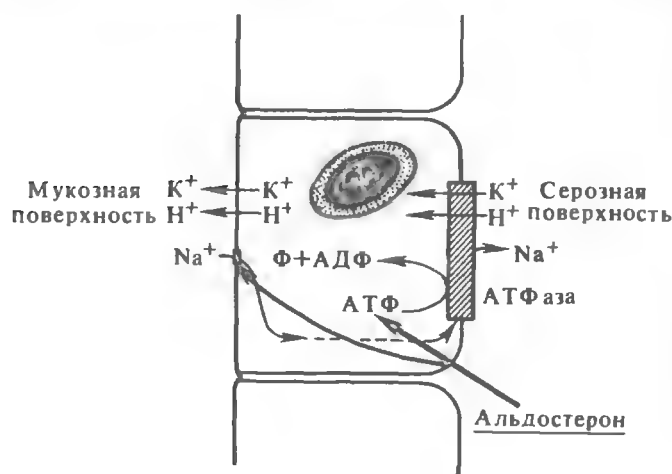
давление не только за счет задержки воды, но и вызывая спазм артериол.

Изучение физиологических механизмов регуляции синтеза и секреции АДГ позволяет считать, что она осуществляется двумя путями: автоматически и нервно-рефлекторно. Нервно-рефлекторные пути регуляции могут начинаться с осмо-, баро- и хеморецептивных полей каротидного синуса, каротидных телец, дуги аорты, вен грудной полости и предсердий (Шейр и др. 1962, 1964). Нервные импульсы, направляющиеся в мозг, в конце концов поступают по полисинаптическим афферентным путям в гипоталамус и модулируют продукцию АДГ (см. рис. 91). Помимо этого, ангиотензины — также стимуляторы секреции вазопрессина.

Альдостерон и водно-солевой гомеостаз. Если АДГ влияет на осмотическое давление крови, избирательно контролируя количество воды в организме, то гормон клубочковой зоны коры надпочечников альдостерон (Альд) регулирует осмотические процессы, избирательно влияя на обмен ионов Na^+ . Помимо этого, Альд регулирует в организме обмен ионов K^+ , а также H^+ и соответственно контролирует поддержание нормальной ионной асимметрии между клетками и внеклеточным пространством и кислотно-щелочное равновесие в крови. Секреция данного кортикостероида корой надпочечников жизненно важна для организма позвоночных. Свои эффекты на ионный баланс Альд реализует через посредство тех же специализированных железисто-эпителиальных структур, что и АДГ, т.е. почек, кишечника, слюнных и потовых желез, мочевого пузыря, кожи и жабр, в которых он специфически усиливает реабсорбцию и абсорбцию ионов Na^+ и выделение ионов K^+ и H^+ (Дэвис и др., 1961, 1962; Эдельман и др., 1968). В результате гормон дозозависимо повышает концентрацию ионов Na^+ и снижает концентрацию ионов K^+ в крови, изменяя в противоположных направлениях трансэпителиальный транспорт ионов. Следует отметить, что Альд стимулирует выведение Na^+ из клеток и захват ими K^+ не только в специализированных железистых органах, но и в большинстве других органов — скелетных мышцах, миокарде, печени и т.д. (Глинн, 1959; Скоу, 1965). Таким образом, гипернатриемический и гипокалиемический эффекты гормона обусловлены создаваемой им общей тенденцией и выведению Na^+ из клеток и включению K^+ в клетки разного типа. Однако решающую роль в обеспечении нормального осмотического давления и ионного баланса целого организма играют железисто-эпителиальные структуры — главные ткани-мишени для Альд.

Трансэпителиальный перенос одновалентных ионов осуществляется в основном энергозависимо с помощью мембранного фермента Na^+ , K^+ -АТФазы, называемого также натриевым насосом (Скоу, 1957, 1964). Этот фермент расположен, как правило, в мембране базальной поверхности железистой клетки. Его функцией является активное «откачивание» Na^+ из клетки в тканевую жидкость при участии АТФ в качестве донора энергии. При этом выброс Na^+ из клетки сопряжен с пассивным поступлением K^+ и H^+ в клетку из крови в обмен на Na^+ . Интересно, что Na^+ и K^+ (в низких концентрациях), а также Mg^{2+} активируют фермент. Отличительная черта данной транспортной АТФазы от других АТФаз (кальциевой, магниевой) — избирательная ингибируемость такими сердечными гликозидами, как оубаин (строфантин G), строфантин K и олиторизид. Na^+ , K^+ -АТФаза — крупномолекулярный гликопротеин с М.м. ~ 150 кД, состоящий из 4 субъединиц двух типов: α и β . α -Субъединицы могут стехиометрически связывать 3Na^+ , 2K^+ и 1 молекулу АТФ. Выявляется четко выраженная асимметрия в структуре фермента: Na^+ -связывающие центры обращены внутрь клетки, K^+ -связывающие локализованы ближе к наружной ее поверхности. Обнаружено, что активный трансмембранный транспорт Na^+ может быть сопряжен не только с захватом K^+ и H^+ , но и ряда других веществ.

Считается, что реабсорбция ионов Na^+ из просветов различных сегментов нефрона, кишечника или мочевого пузыря или абсорбция ионов кожей осуществляется следующим образом. Ионы Na^+ относительно свободно диффундируют в эпителиальные клетки через мембрану мукозной поверхности, а из эпителиальных клеток активно откачиваются с серозной поверхности натриевым насосом



против градиента концентрации (рис. 93). Одновременно с этим реабсорбируются глюкоза и

Рис. 93. Транспорт ионов Na^+ и K^+ через различные поверхности железисто-эпителиальных клеток и регуляторный эффект альдостерона на работу натриевого насоса

некоторые аминокислоты. В обмен на ионы Na^+ из тканевой жидкости серозной поверхности в клетки поступают ионы K^+ и H^+ , способные проходить через цитоплазму к мукозной поверхности и секретироваться в просвет железистого органа или в среду. В нефроне секреторные процессы, протекающие чаще всего сочетанно с реабсорбционными, приурочены прежде всего к участкам восходящего колена петли Генле и дистальных канальцев (Наточин, 1972). Именно эти участки нефрона и содержат в наибольшей концентрации биоспецифические рецепторы альдостерона (Эдельман и др., 1968–1976; Люденс, Фанестил, 1976). В тонком кишечнике, мочевом пузыре и коже альдостероновые рецепторы распределены, по-видимому, равномерно.

После адреналэктомии экскреция Na^+ увеличивается в 3–6 раз, а экскреция K^+ и H^+ снижается примерно в 2 раза. Усиленная экскреция Na^+ сопровождается избыточным выделением воды. В крови адреналэктомированных животных концентрация K^+ повышается, а концентрация Na^+ и отношение $\text{Na}^+ : \text{K}^+$ снижаются, объем циркулирующей крови и кровяное давление падают. Аналогичная картина наблюдается при первичной надпочечниковой недостаточности у человека (аддисонова болезнь). При этом заболевании также возрастает экскреция Na^+ и уменьшается выделение K^+ , концентрация Na^+ в крови становится ниже 300–315 мг% (130–142 ммоль/л), концентрация K^+ — выше 20–22 мг% (5–6 ммоль/л), а отношение $\text{Na}^+ : \text{K}^+$ — ниже 30, снижается и кровяное давление.

Нарушения, возникающие при недостаточности коры надпочечников, могут быть компенсированы введением минералокортикоидов. введение же минералокортикоидов в дозе 0,2–8 мкг/кг массы интактным животным вызывает гипонатриурию, гиперкалиурию, ацидофикацию мочи, гипернатриемию, гипокалиемию, увеличение отношения $\text{Na}^+ : \text{K}^+$ в крови, повышение кровяного давления, увеличение щелочности крови (алкалоз) и т.д. Аналогичные изменения у человека возникают при первичном альдостеронизме (синдром Конна), развивающемся при опухолях клубочковой зоны коры надпочечников. Глубокие сдвиги, обнаруживаемые в солевом и водном балансе млекопитающих при адреналовой недостаточности или введении минералокортикоидов, связаны, вероятно, с изменением активности транспортной Na^+ , K^+ -АТФазной системы различных клеток и прежде всего клеток нефрона. Изме-

ния концентрации минералокортикоидов сказываются на активности АТФазной системы в различных участках нефрона, но в наибольшей степени они затрагивают работу в восходящем колене петли Генле, дистальных канальцах и собирательных трубочках. Действие Альд или его аналогов на АТФазу почек и других железистых образований является в основном непрямым и не реализуется в опытах *in vitro* с мембранными препаратами. Показано, что стимулирующее действие на ферментативную активность минералокортикоиды могут проявлять лишь в условиях нормально протекающего синтеза РНК и белка. Возможно, что этот эффект гормонов связан не с повышением скорости синтеза субъединиц АТФазы, а с интенсификацией синтеза ферментов дыхательной цепи, в свою очередь обуславливающей стимуляцию синтеза АТФ благодаря усилению дыхания.

Некоторые авторы считают, что Альд влияет на транспорт Na^+ не только посредством АТФазы, но и стимулируя облегченный транспорт через мукозную поверхность железисто-эпителиальных клеток (Люденс, Фанестил, 1976).

Следует напомнить, что глюкокортикоиды и особенно кортикостерон также способны влиять на интенсивность энергозависимого транспорта ионов. Правда, их минералокортикоидная активность примерно в 800–900 раз ниже минералокортикоидной активности Альд. Вместе с тем концентрация глюкокортикоидов примерно на два порядка выше, чем Альд. В результате вклад F и В в регуляцию минерального обмена может быть вполне реальным (Бакстер, 1980).

У некоторых видов рыб, надпочечники которых не секретируют Альд, роль главного минералокортикоида выполняет, по-видимому, 1α -оксикортикостерон (Бентли, 1976). В регуляции водно-солевого обмена принимают участие и прогестины, оказывая Na^+ -уретическое действие благодаря конкурентному ингибированию связывания кортикостероидов их рецепторами. Na^+ -уретическим действием обладают и МСГ.

Как уже отмечалось (см. гл. 3–5), регуляция секреции Альд корой надпочечников осуществляется ренин-ангиотензиновой системой, концентрацией ионов Na^+ и K^+ , а также АКТГ, серотонином, дофамином и, возможно, специальными регуляторами гипофиза пока не известной природы. Также отмечалось, что дефицит ионов Na^+ и избыток ионов K^+ может быть не только прямым стимулятором биосинтеза Альд в надпочечниках, но действовать на адреналовую кору опосредованно, через усиление секреции ренина юкс-

тагломерулярным аппаратом почек. Помимо ионов секрецию ренина юкстагломерулярными железами стимулируют: уменьшение растяжения афферентных артерий почечных клубочков, в области которых эти железы расположены; эфферентные импульсы, приходящие из нервных центров, в свою очередь, возбуждаются афферентной импульсацией, поступающей с баро-, осмо- и хеморецепторов сосудистого русла и предсердий (Дэвис, 1961, 1975; Колпаков, 1974). Локальная ишемия почки, а также кровопотери, венозный застой и другие факторы, приводящие к снижению артериального давления, усиливают продукцию ренина и последующий биосинтез ангиотензинов. Ангиотензины, вызывая прямой вазоконстрикторный эффект и стимулируя секрецию Альд, компенсируют тем самым возникающие нарушения гемодинамики. Через ренин-ангиотензиновую систему Альд компенсирует и падение осмотического давления крови или снижение отношения $\text{Na}^+ : \text{K}^+$. В этом случае особенно у некоторых видов животных, к ренин-ангиотензиновому пути присоединяется прямое действие ионов на адреналовую кору (см. гл. 5). При длительной ишемии почек возникает почечная гипертония, обусловленная избытком в крови ангиотензинов и Альд.

Регуляторные эффекты Альд на осмотические процессы взаимосвязаны с регуляторными эффектами АДГ. Прежде всего это, по-видимому, касается значения гипернатриемического действия Альд, которое, как и действие АДГ, способствует задержке воды в организме и увеличению объема внеклеточной жидкости. В связи с этим многие факторы, непосредственно влияющие на объем циркулирующей жидкости и кровяное давление, однонаправленно действуют на скорость секреции Альд и АДГ. Однако АДГ и кортикостероиды изменяют величину осмотического давления в противоположных направлениях. Поэтому факторы, непосредственно изменяющие осмотическое давление крови, действуют на секрецию этих гормонов разнонаправленно. Так, повышение осмотического давления усиливает секрецию АДГ, но снижает секрецию Альд и, наоборот, снижение осмотического давления тормозит секрецию АДГ, но повышает секрецию Альд (Колпаков, Поляк, 1975).

Взаимосвязь эффектов двух гормонов в процессах специфической адаптации, вероятно, реализуется не только через посредство вышеописанных нервно-гуморальных путей, но и на уровне нефрона. Так, минералокортикоиды стимулируют реабсорбцию Na^+ как в дистальных отделах нефрона, так и в проксимальных, хотя и

в меньшей степени. Благодаря этому уже в области проксимальных сегментов возникает отмечавшийся осмотический градиент, обуславливающий облигатную реабсорбцию воды в верхних отделах нефрона и облегчение факультативной задержки воды в дистальных его отделах под влиянием АДГ. По-видимому, и АДГ и Альд в высоких концентрациях могут в определенных условиях несколько тормозить диурез за счет вазоактивных свойств, влияющих на ренальный кровоток. Вместе с тем ангиотензин II, а также катехоламины оказывают некоторое влияние на почечную гемодинамику и в физиологических концентрациях.

У рыб аналогичную вазоконстрикторную функцию может выполнять гормон урофиза уростенин II. Гормон же уростенин III, как и Альд, стимулирует активный захват Na^+ жабрами. В то же время ЛТГ, также являющийся осморегулятором у костистых рыб, оказывает свои эффекты, избирательно уменьшая проницаемость жабр к Na^+ и ограничивая его диффузионный выход в окружающую среду (Бентли, 1976).

Атриопептиды и водно-солевой гомеостаз. Антагонистами вазопрессина и альдостерона у позвоночных в регуляции и саморегуляции водно-солевого обмена и артериального давления выступают атриопептиды. АНФ, стимулируя выведение Na^+ почками и общий диурез, вызывает снижение объема циркулирующей крови и за счет этого снижение артериального давления. Кроме того, этот гормон оказывает гипотензивные эффекты, снижая биосинтез ангиотензина II и чувствительность артериол к симпатическим влияниям. Кардиодиллатин вызывает прямой вазодиллататорный эффект и гипотензию. Атриопептиды оказывают быстрое и очень сильное действие на регулируемые функции в диапазоне доз 50–125 мкг, действуя на клетки через цГМФ. В физиологических условиях вазопрессин стимулирует продукцию атриопептидов.

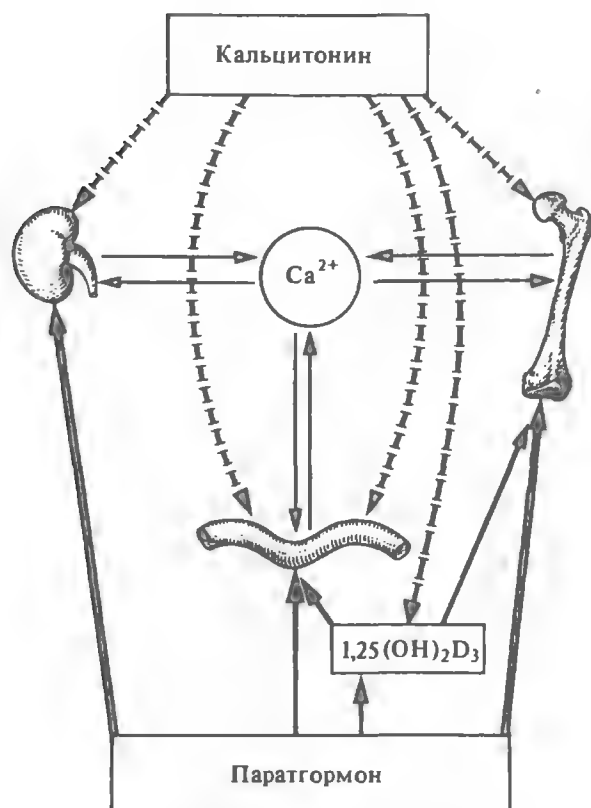
ГОРМОНЫ И КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН

Ионы Ca^{2+} — жизненно важные компоненты животного организма, принимающие участие в формировании многих его структур и регуляции течения метаболических процессов. К числу разнообразных функций Ca^{2+} относятся: 1) участие в контактном узнавании клеток и их интеграции благодаря образованию катионных Ca^{2+} -мостиков между анионными группами макромолекулярных компонентов мембран соседних клеток; 2) обеспече-

ние стабилизации формы клеток и ее структуры в результате взаимодействия с компонентами клеточных мембран и цитоскелета; 3) регуляция проницаемости мембран нейронов и миоцитов к одновалентным катионам и стабилизация потенциала покоя; 4) участие в инициации мышечного сокращения за счет образования комплекса с тропонином С; 5) стимуляция многих секреторных и биосинтетических процессов в экзо- и эндокринных клетках; 6) регуляция каталитической активности многих ферментов (Ca^{2+} -АТФазы, ФДЭ, Ац, фруктозо-дифосфатазы, многих др.); 7) регуляция окислительного фосфорилирования в митохондриях; 8) стимуляция свертывания крови посредством активации ряда стадий, запускающих превращение протромбина в тромбин; 9) опосредование эффектов ряда гормонов и нейромедиаторов; 10) формирование эндоскелета позвоночных (образование $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ и Ca_2CO_3 в костях; 11) формирование скорлупы у птиц и некоторых рептилий (Кретсингер, 1974). При значительном снижении концентрации ионов Ca^{2+} в крови и тканевой жидкости возникают дезинтеграция тканей, деформация клеток, нарушения проницаемости мембран, гиперактивность нейронов, спазм мышц (тетания), снижение свертывания крови, размягчение костей и т.д. При избытке ионов происходит кальцификация и склеротизация мягких тканей, снижение окислительного фосфорилирования в клетках и т.д.

В плазме крови различных видов позвоночных содержится 2,4–4 ммоль/л (9–11 мг%) кальция. Из этого количества более 50% находится в свободной ионизированной форме, остальная его часть связана с плазменными белками или находится в форме плохо диссоциирующего вторичного фосфата. Концентрация Са в крови стабильна. Ее суточные колебания не превышают 3%.

Уровень тотального и ионизированного Са в плазме и соответственно в клетках находится преимущественно в зависимости от функционального состояния трех структур организма: 1) костного аппарата — резервуара Са, в котором остеобласты и остециты способствуют минерализации кости и отложению в ней не-ионизированного Са, а остеокласты обуславливают деминерализацию кости и выход из нее Ca^{2+} в кровь; 2) тонкого кишечника, который обеспечивает всасывание Са и его реабсорбцию; 3) почек, в которых осуществляется реабсорбция кальциевого и фосфатного ионов. Функционирование этих эффекторных органов, определяющих кальциевый баланс в организме, специфически контролируется главным образом тремя гормонами — паратгормо-



ном, кальцитонином и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. От уровня данных гормонов в крови зависят в конечном счете характер и интенсивность обмена кальция и поддержание кальциевого гомеостаза, столь важного для организма (рис. 94). Динамика этих гормонов взаимосвязана и зависит, в свою очередь, от концентрации ионов Ca^{2+} в крови.

Рис. 94. Пути гормональной регуляции обмена Ca^{2+} :

сплошными стрелками обозначена стимуляция, пунктирными — торможение накопления ионов Ca^{2+} в крови

Паратгормон обладает гиперкальциемическим действием и одновременно снижает концентрацию фосфатов в крови (Коллип, 1925, 1932). Гиперкальциемический эффект гормона — следствие его взаимодействия со всеми тремя эффекторными органами. В кости он стимулирует мобилизацию и выход в кровь Ca^{2+} , активируя, с одной стороны, деятельность остеокластов и тормозя, с другой — работу остеоцитов. В результате этого двойного действия на ткань происходит резорбция костного материала. В кишечнике паратгормон усиливает всасывание Ca^{2+} в кровь. В почках же он усиливает реабсорбцию Ca^{2+} в дистальных сегментах извитых канальцев и тормозит реабсорбцию фосфатных ионов в проксимальных отделах канальцевого аппарата (Расмуссен и др., 1970; Аурбах и др., 1972). Кроме того, паратгормон стимулирует в почке синтез $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ — гормональноактивной формы витамина D_3 из малоактивного 25-OH-D_3 . В свою очередь $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ оказывает существенное влияние на кальциевый обмен, взаимосвязанное с эффектами паратгормона (Де Люка, 1963, 1974).

Механизмы разнонаправленного действия паратгормона на различные клетки-мишени, видимо, сложны и многокомпонентны. Предполагается, что начальный этап действия гормона на эффекторные клетки — стимуляция входа в них Ca^{2+} из тканевой

жидкости (Поттс и др., 1966; Робертсон и др., 1972). Этот эффект, предшествующий главному, гиперкальциемическому гормональному эффекту, является кратковременным и длится всего 15–20 мин. Лишь после этого через 3–4 ч с максимумом через 12–15 ч происходит стимуляция выхода ионов из клеток и повышение их концентрации в крови. Механизмы и значение фазы усиленного вхождения ионов в клетки-мишени пока неясны. Вместе с тем показано, что последующее усиление мобилизации Ca^{2+} в костях и реабсорбции ионов в почках и кишечнике под влиянием гормона опосредуется аденилат-циклазным механизмом (Аурбах, 1970; Булатов, 1976). Повышение образования цАМФ в клетках-мишенях обуславливает фосфорилирование ряда предшествующих структурных и ферментативных белков, а также стимулирует их биосинтез в полисомах. Стимуляция новообразования белков, очевидно, имеет также значение в реализации действия паратгормона с помощью цАМФ в остеокластах, эпителии канальцев и кишечника. Об этом свидетельствует резкое торможение гормонального эффекта при одновременном введении ингибиторов синтеза белка и довольно длительный лаг-период эффекта. Видимо, цАМФ посредством цитоплазматических протеинкиназ повышает в остеокластах и эпителиальных клетках уровень фосфорилирования рибосомальных белков и благодаря этому интенсифицирует процессы трансляции. На поздних этапах действия гормона к механизмам, осуществляемым на уровнях химической модификации белков и трансляции, присоединяются механизмы усиления транскрипции. В результате накопления цАМФ в клетках-мишенях в это время может происходить активация ядерных протеинкиназ и усиление синтеза различных видов РНК и особенно рРНК (Расмуссен и др., 1964).

Необходимо отметить, что синтез РНК и белка в костной ткани усиливается паратгормоном лишь в остеокластах, в остеоцитах же синтез макромолекул снижается. При действии больших доз гормона особенно в условиях многократного его введения остеокласты пролиферируют, а остеобласты и остеоциты подвергаются некробиозу (Оуэн, Бингхэм, 1968). Однако полученные факты позволяют предположить, что противоположные эффекты паратгормона в обоих типах клеток кости обусловлены усилением образования цАМФ. Направление же эффектов последнего определяется фенотипом клеток. Возможно, направленность действия гормона в остеокластах и остеоцитах в какой-то мере зависит от соотношения в них концентраций цАМФ и СаМ. Несмотря на то, что гормон и цАМФ по-разному действуют на биосинтетические процессы в остеокластах и остеоцитах, и в тех, и в других гормональный сти-

мул избирательно повышает проницаемость плазматических мембран для Ca^{2+} и способствует его транспорту из клеток в кровь. Аналогичным образом паратгормон действует на мембранную проницаемость базальной поверхности железисто-эпителиальных клеток извитых канальцев нефрона и слизистой кишечника. В остеocyтах гормон существенно влияет и на солибилизацию минерализованного Са. Ингибируя суммарный биосинтез белка в этих клетках, гормон снижает в них процессы тканевого дыхания и способствует накоплению ряда органических кислот — молочной, лимонной и др., растворяющих кристаллы костного минерала (Неймана и др., 1956, 1967). Кроме того, в остеocyтах под действием гормонального стимула происходит торможение синтеза структурных белков, а также освобождение лизосомальных кислых протеаз и других гидролитических ферментов, что в свою очередь, тормозит минерализацию Са и способствует солибилизации его нерастворимых солей (Визс, 1972). Эффекты паратгормона на кальциевый метаболизм, как уже упоминалось, тесно связаны с эффектами гормональной формы витамина D_3 на разные костные клетки. Можно думать, что паратгормон оказывает прямое действие лишь на остеобласты, а активация остеокластов осуществляется косвенно, посредством паракринных и других факторов, продуцируемых остеобластами (Чамберс, 1984).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, образующийся в почке из относительно малоактивного предшественника $25(\text{OH})\text{D}_3$ под контролем паратгормона и кальцитонина, регулирует транспорт Са в клетках кишечника и костной ткани. Установлено, что этот гормон усиливает всасывание Ca^{2+} и фосфатов слизистой тонкого кишечника и накопление их в остеocyтах и остеокластах. Благодаря этим эффектам $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ участвует в фосфорно-кальциевом обмене и формировании костного аппарата (Хосслер и др., 1971, 1974). Видимо, наиболее важным эффектом гормона, по крайней мере в интестинальных клетках, является индукция синтеза специального Са-связывающего белка, участвующего во внутриклеточном транспорте ионов (Вассерман и др., 1968, 1972). Индуцирующее влияние $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на синтез белка осуществляется, вероятнее всего, на уровне транскрипции. Вслед за введением гормона в ядре клеток закономерно увеличивается активность РНК-полимеразы В, участвующей в синтезе разных мРНК, а в полисомах обнаруживается транслируемая специфическая мРНК (Тсан и др., 1973). Не исключено, что и в клетках кости $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ стимулирует биосинтез аналогичного белка. Возможно, посредством усиления синтеза

Са-связывающего белка (или белков) гормональная форма витамина D₃ главным образом стимулирует аккумуляцию Са клетками слизистой тонкого кишечника и клетками костной ткани. В кишечинальных клетках и остеокластах он как бы подготавливает ситуацию для реализации действия паратгормона, который стимулирует выход аккумулярованного Са²⁺ из клеток в кровь.

Синтетический витамин D₂ (эргокальциферол), превращаясь в организме в активированную форму, оказывает те же эффекты, что и 1,25 (ОН)₂D₃.

Кальцитонин по большинству своих физиологических эффектов — антагонист паратгормона и отчасти 1,25(ОН)₂D₃. Этот гормон является гипокальциемическим фактором, вызывающим торможение резорбции костей и усиление отложения в них минерализованного Са; торможение всасывания Са и фосфатов из кишечника; усиление экскреции Са почками (Копп и др., 1961, 1962; Макинтайр, и др., 1967). Эффекты гормона на кальциевый обмен обусловлены торможением проницаемости мембран к Са²⁺. Кальцитонин усиливает экскрецию фосфатов, ионов Na⁺ и K⁺. В отношении уровня фосфатов в крови кальцитонин и паратгормон являются синергистами: оба гормона вызывают гипофосфатемию.

Реализация эффектов кальцитонина на клетки обусловлена цАМФ. Однако если паратгормон активирует прямо в кости только остеобласты с помощью цАМФ, а остеокласты косвенно, то кальцитонин преимущественно и прямо тормозит деятельность остеокластов с помощью того же цАМФ, а стимулирует остеобласты через посредство паракринных факторов, секретируемых остеокластами (Аурбах и др., 1985). Процессы стимуляции отложения нерастворимых солей Са в остеоцитах, вызываемые кальцитонином, тесно связаны с действием 1,25 (ОН)₂D₃. Этот гормон способствует накоплению ионов Са²⁺ в клетках, а кальцитонин обеспечивает их удержание и переход Са в неионизированную форму. Отклонения в концентрации Са²⁺ в крови, превышающие 3–5%, приводят к специфическому изменению интенсивности функционирования желез, секретирующих паратгормон, кальцитонин и 1,25(ОН)₂D₃. Повышение уровня ионов Са²⁺ в крови стимулирует по механизму отрицательной обратной связи секрецию кальцитонина и тормозит секрецию паратгормона и 1,25 (ОН)₂D₃. И, наоборот, понижение уровня ионов Са²⁺ в крови стимулирует секрецию паратгормона и гормональной формы витамина D₃ и тормозит секрецию кальци-

тонина. Изменения в секреции кальцитонина происходят быстрее и более кратковременны, чем изменения секреции паратгормона. Кальцитонин, по-видимому, тормозит активацию витамина D₃.

Уровень 1,25 (ОН)₂D₃ в организме зависит не только от плазменной концентрации Ca²⁺, паратгормона и кальцитонина, но и от поступления витамина D₃ с пищей и синтез его в организме, а также активации витамина. Вместе с тем продукция паратгормона и кальцитонина определяется в основном прямым воздействием ионов Ca²⁺ на соответствующие железы с тем лишь отличием, что стимуляция продукции паратгормона вызывается недостаточностью ионов, стимуляция же продукции кальцитонина — их избытком. Ионы Mg²⁺ оказывают противоположные эффекты (Альтнер, Зейферт, 1972). Обеспечение же кальциевого гомеостаза обусловливается сбалансированным действием всех трех гормонов на органы-мишени — кости, почки, тонкий кишечник. При нарушении образования одного из гормонов может возникнуть дисбаланс в кальциевом обмене.

У человека к первичной гормонзависимой патологии обмена Ca²⁺ относится ряд тяжелых заболеваний. В их число входят: паратиреопривная тетания — следствие гипопаратиреоза, болезнь Реклингхаузена — результат гиперпаратиреоза, гиповитаминоз D₃, приводящий в детском возрасте к рахиту, а во взрослом состоянии к отдельным проявлениям тетании.

В заключение следует отметить, что у рыб в обмене кальция участвуют особые железы, спаянные с почкой, — тельца Станниуса. Эти железы продуцируют гормон гипокальцин, снижающий концентрацию Ca²⁺ в крови (Бентли, 1976).

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНА

Основные энергетические ресурсы живого организма — углеводы и жиры обладают высоким запасом потенциальной энергии, легко извлекаемой из них в клетках с помощью ферментных катаболических превращений. Энергия, высвобождаемая в процессе биологического окисления продуктов углеводного и жирового обменов, а также гликолиза, превращается в значительной степени в химическую энергию фосфатных связей синтезируемого АТФ. Аккумулированная же в АТФ химическая энергия макроэргических связей, в свою очередь, расходуется на разного вида клеточную работу —

создание и поддержание электрохимических градиентов, сокращение мышц, секреторные и некоторые транспортные процессы, биосинтез белка, жирных кислот и т.д. Помимо «топливной» функции углеводов и жиры наряду с белками выполняют роль важных поставщиков строительных, пластических материалов, входящих в основные структуры клетки, — нуклеиновых кислот, простых белков, гликопротеинов, ряда липидов и т.д. Синтезируемая благодаря распаду углеводов и жиров АТФ не только обеспечивает клетки необходимой для работы энергией, но и является источником образования цАМФ, а также участвует в регуляции активности многих ферментов, состояния структурных белков, обеспечивая их фосфорилирование.

Углеводными и липидными субстратами, непосредственно утилизируемыми клетками, являются моносахариды (прежде всего глюкоза) и незэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), а также в некоторых тканях кетоновые тела. Их источниками служат пищевые продукты, всасываемые из кишечника, депонированные в органах в форме гликогена углеводов и в форме нейтральных жиров липиды, а также неуглеводные предшественники, в основном аминокислоты и глицерин, образующие углеводы (глюконеогенез). К депонирующим органам у позвоночных относятся печень и жировая (адипозная) ткань, к органам глюконеогенеза — печень и почки. У насекомых депонирующим органом является жировое тело. Кроме этого, источниками глюкозы и НЭЖК могут быть и некоторые запасные или другие продукты, хранящиеся или образующиеся в работающей клетке. Разные пути и стадии углеводного и жирового обмена взаимосвязаны многочисленными взаимовлияниями. Направление и интенсивность течения этих обменных процессов находятся в зависимости от ряда внешних и внутренних факторов. К ним относятся, в частности, количество и качество потребляемой пищи и ритмы ее поступления в организм, уровень мышечной и нервной деятельности и т.д.

Животный организм адаптируется к характеру пищевого режима, к нервной или мышечной нагрузке с помощью сложного комплекса координирующих механизмов. Так, контроль течения различных реакций углеводного и липидного обмена осуществляется на уровне клетки концентрациями соответствующих субстратов и ферментов, а также степенью накопления продуктов той или иной реакции. Эти контролирующие механизмы относятся к механизмам саморегуляции и реализуются как в одноклеточных, так и в многоклеточных организмах. У последних регуляция утилизации углеводов и жиров может происходить на уровне межклеточных взаи-

модействий. В частности, оба вида обмена реципрокно взаимоконтролируются: НЭЖК в мышцах тормозят распад глюкозы, продукты же распада глюкозы в жировой ткани тормозят образование НЭЖК. У наиболее высокоорганизованных животных появляется особый межклеточный механизм регуляции межуточного обмена, определяемый возникновением в процессе эволюции эндокринной системы, имеющей первостепенное значение в контроле метаболических процессов целого организма.

Среди гормонов, участвующих в регуляции жирового и углеводного обменов у позвоночных, центральное место занимают следующие: гормоны желудочно-кишечного тракта, контролирующие переваривание пищи и всасывание продуктов пищеварения в кровь; инсулин и глюкагон — специфические регуляторы межуточного обмена углеводов и липидов; СТГ и функционально связанные с ним «соматомедины» и СИФ, глюкокортикоиды, АКТГ и адреналин — факторы неспецифической адаптации. Следует отметить, что многие названные гормоны принимают также непосредственное участие и в регуляции белкового обмена (см. гл. 9). Скорость секреции упомянутых гормонов и реализация их эффектов на ткани взаимосвязаны.

Мы не можем специально останавливаться на функционировании гормональных факторов желудочно-кишечного тракта, секретируемых в нервно-гуморальную фазу сокоотделения. Их главные эффекты хорошо известны из курса общей физиологии человека и животных и, кроме того, о них уже достаточно полно упоминалось в гл. 3. Более подробно остановимся на эндокринной регуляции межуточного метаболизма углеводов и жиров.

Гормоны и регуляция межуточного углеводного обмена. Интегральным показателем баланса обмена углеводов в организме позвоночных является концентрация глюкозы в крови. Этот показатель стабилен и составляет у млекопитающих примерно 100 мг% (5 ммоль/л). Его отклонения в норме обычно не превышают $\pm 30\%$. Уровень глюкозы в крови зависит, с одной стороны, от притока моносахарида в кровь преимущественно из кишечника, печени и почек и, с другой — от его оттока в работающие и депонирующие ткани (рис. 95). Приток глюкозы из печени и почек определяется соотношением активностей гликогенфосфорилазной и гликогенсинтетазной реакции в печени, соотношением интенсивности распада глюкозы и интенсивности глюконеогенеза в печени и отчасти в почке. Поступление глюкозы в кровь прямо коррелирует с уровнями фосфорилазной реакции и процессов глюконеогенеза. Отток глюкозы из крови в ткани находится в прямой зависимости от скорости

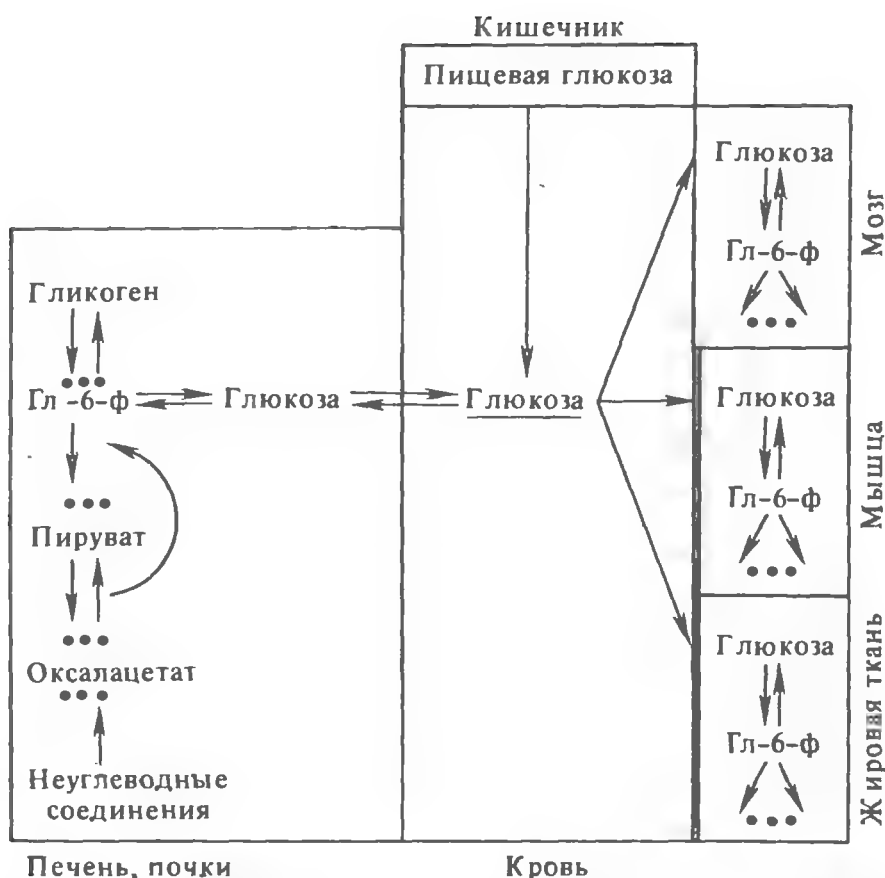


Рис. 95. Пути поддержания динамического баланса глюкозы в крови

Мембраны мышечных и адипозных клеток имеют «барьер» для транспорта глюкозы; Гл-6-ф — глюкозо-6-фосфат

ее транспорта в мышечные, адипозные и лимфоидные клетки, мембраны которых создают барьер для проникновения в них глюкозы (напомним, что мембраны клеток печени, мозга и почек легко проницаемы для моносахарида); метаболической утилизации глюкозы, в свою очередь зависимой от проницаемости к ней мембран и от активности ключевых ферментов ее распада; превращения глюкозы в гликоген в печеночных клетках (Левин и др., 1955; Ньюсколм, Рэндл, 1964; Фоа, 1972). Все эти процессы, сопряженные с транспортом и метаболизмом глюкозы, непосредственно контролируются комплексом гормональных факторов.

Гормональные регуляторы углеводного обмена по действию на общее направление обмена и уровень гликемии могут быть условно разделены на два типа. Первый тип гормонов стимулирует утилизацию глюкозы тканями и ее депонирование в форме гликогена, но тормозит глюконеогенез, и, следовательно, вызывает снижение концентрации глюкозы в крови. Гормоном такого типа действия является инсулин. Второй тип гормонов стимулирует распад гликогена и глюконеогенез, а следовательно, вызывает повышение

содержания глюкозы в крови. К гормонам этого типа относятся глюкагон (а также секретин и ВИП) и адреналин. Гормоны третьего типа стимулируют глюконеогенез в печени, тормозят утилизацию глюкозы различными клетками и, хотя усиливают образование гликогена гепатоцитами, в результате преобладания первых двух эффектов, как правило, также повышают уровень глюкозы в крови. К гормонам данного типа можно отнести глюкокортикоиды и СТГ — «соматомедины». Вместе с тем, обладая однонаправленным действием на процессы глюконеогенеза, синтеза гликогена и гликолиза, глюкокортикоиды и СТГ — «соматомедины» по-разному влияют на проницаемость мембран клеток мышечной и адипозной ткани к глюкозе.

По направленности действия на концентрацию глюкозы в крови инсулин является гипогликемическим гормоном (гормон «покоя и насыщения»), гормоны же второго и третьего типов — гипергликемическими (гормоны «стресса и голодания») (рис. 96).



Рис. 96. Гормональная регуляция углеводного гомеостаза:

сплошными стрелками обозначена стимуляция эффекта, пунктирными — торможение

Инсулин можно назвать гормоном усвоения и депонирования углеводов. Одной из причин усиления утилизации глюкозы в тканях является стимуляция гликолиза. Она осуществляется, возможно, на уровне активации ключевых ферментов гликолиза гексокиназы, особенно одной из четырех известных ее изоформ — гексокиназы II, и глюкокиназы (Вебер, 1966; Ильин, 1966, 1968). По-видимому, определенную роль в стимуляции катаболизма глюкозы инсулином играет и ускорение пентозофосфатного пути на стадии глюкозо-6-фосфатдегидрогеназной реакции (Лейтес, Лаптева, 1967). Считает-

ся, что в стимуляции захвата глюкозы печенью при пищевой гипергликемии под влиянием инсулина важнейшую роль играет гормональная индукция специфического печеночного фермента глюкокиназы, избирательно фосфорилирующего глюкозу при высоких ее концентрациях.

Главная причина стимуляции утилизации глюкозы мышечными и жировыми клетками — прежде всего избирательное повышение проницаемости клеточных мембран к моносахариду (Лунсгаард, 1939; Левин, 1950). Таким путем достигается повышение концентрации субстратов для гексокиназной реакции и пентозофосфатного пути.

Усиление гликолиза под влиянием инсулина в скелетных мышцах и миокарде играет существенную роль в накоплении АТФ и обеспечении работоспособности мышечных клеток. В печени усиление гликолиза, по-видимому, важно не столько для повышения включения пирувата в систему тканевого дыхания, сколько для накопления ацетил-КоА и малонил-КоА как предшественников образования многоатомных жирных кислот, а следовательно, и триглицеридов (Ньюсхолм, Старт, 1973). Образующийся в процессе гликолиза глицерофосфат также включается в синтез нейтрального жира. Кроме того, и в печени, и особенно в адипозной ткани для повышения уровня липогенеза из глюкозы существенную роль играет стимуляция гормоном глюкозо-6-фосфатдегидрогеназной реакции, приводящей к образованию НАДФН — восстанавливающего кофактора, необходимого для биосинтеза жирных кислот и глицерофосфата. При этом у млекопитающих только 3–5% всасываемой глюкозы превращается в печеночный гликоген, а более 30% накапливается в виде жира, откладываемого в депонирующих органах.

Таким образом, основное направление действия инсулина на гликолиз и пентозофосфатный путь в печени и особенно в жировой клетчатке сводится к обеспечению образования триглицеридов. У млекопитающих и птиц в адипоцитах, а у низших позвоночных в гепатоцитах глюкоза — один из главных источников депонируемых триглицеридов. В данных случаях физиологический смысл гормональной стимуляции утилизации углеводов сводится в значительной мере к стимуляции депонирования липидов. Одновременно с этим инсулин непосредственно влияет на синтез гликогена — депонируемой формы углеводов — не только в печени, но и в мышцах, почке, и, возможно, жировой ткани. Гормон оказывает стимулирующий эффект на гликогенообразование, повышая активность гликогенсинтетазы (переход неактивной D-формы в актив-

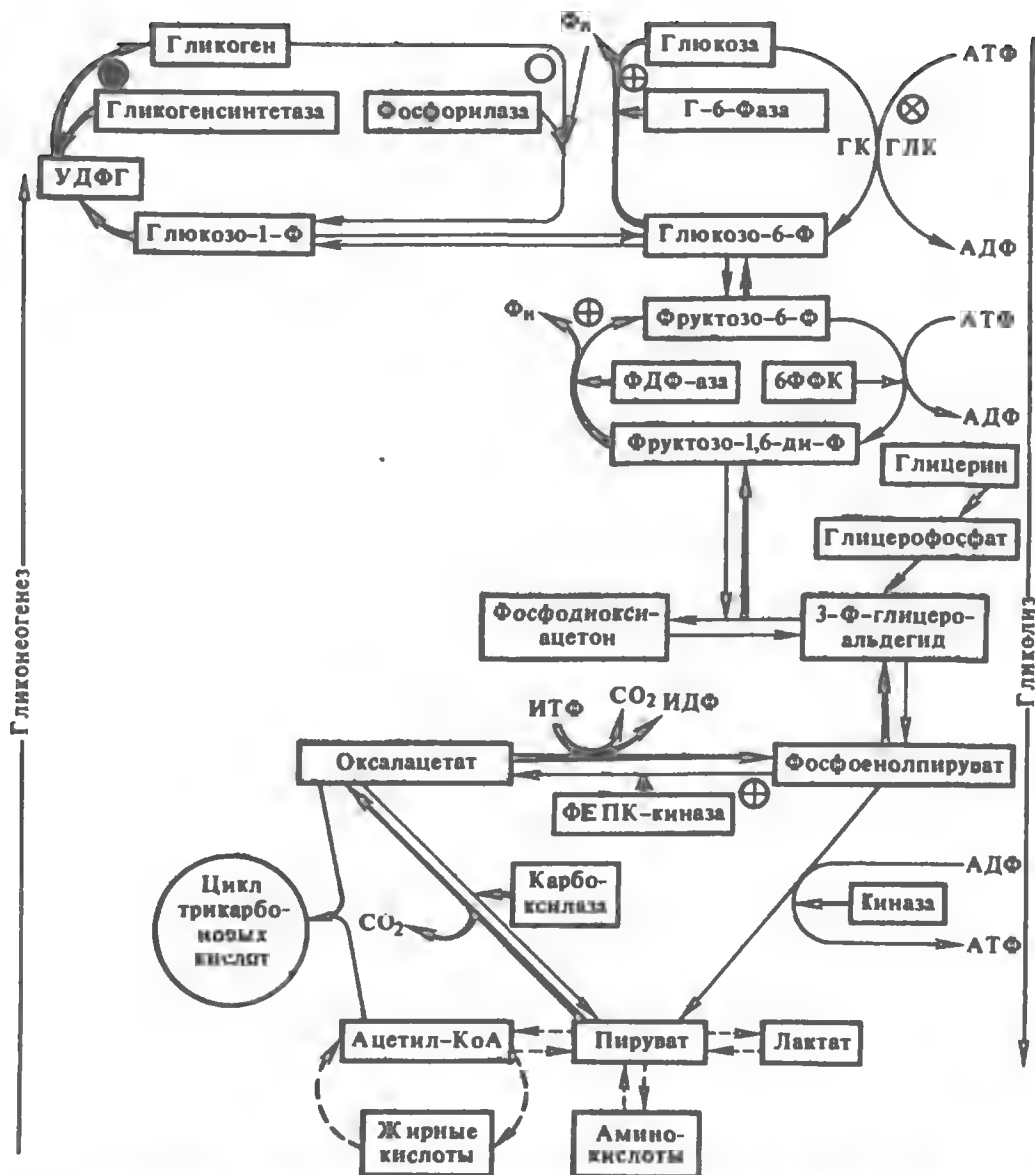


Рис. 97. Основные этапы гликолиза, глюконеогенеза и синтеза гликогена (по Ильину, 1965 с изменениями):

тонкими стрелками обозначены пути гликолиза и гликогенолиза, толстыми — глюконеогенеза и гликогенсинтеза, кружки — пункты действия гормонов; с косым крестом — ферменты гликолиза (гексо- и глюкокиназы); с прямым крестом — ключевые ферменты глюконеогенеза (фосфоенолпируваткарбоксикиназа, фруктозо-1,6-дифосфатаза, глюкозо-6-фосфатаза), полым — гликогенфосфорилаза, зачерненным — гликогенсинтетаза

ную I-форму) и ингибируя гликогенфосфорилазу (переход малоактивной b-формы в a-форму) и тем самым тормозя гликогенолиз в клетках (рис. 97). Оба эффекта инсулина на эти ферменты в печени опосредуются, по-видимому, активацией мембранной протеиназы, накоплением гликопептидов, активацией фосфодиэстеразы цАМФ.

Еще одним важным направлением действия инсулина на углеводный обмен является торможение процессов глюконеогенеза в

печени (Кребс, 1964; Ильин, 1965; Икстон и др., 1971). Торможение глюконеогенеза гормоном осуществляется на уровне снижения синтеза ключевых ферментов фосфоенолпируваткарбоксикиназы и фруктозо-16-дифосфатазы. Эти эффекты опосредуются также повышением скорости образования гликопептидов — медиаторов гормона (рис. 98).

Глюкоза при любых физиологических состояниях — главный источник питания нервных клеток. При увеличении секреции инсулина происходит некоторое повышение потребления глюкозы нервной тканью, по-видимому, благодаря стимуляции в ней гликолиза. Однако при высоких концентрациях гормона в крови, вызывающих гипогликемию, возникает углеводное голодание мозга и торможение его функций. После введения очень больших доз инсулина глубокое торможение мозговых центров может приводить сначала к развитию судорог, затем к потере сознания и падению кровяного давления. Такое состояние, возникающее при концентрации глюкозы в крови ниже 45–50 мг%, называют инсулиновым (гипогликемическим) шоком. Судорожную и шоковую реакцию на инсулин используют для биологической стандартизации препаратов инсулина (Смит, 1950; Стюарт, 1960).

Глюкагон и адреналин. Гормон поджелудочной железы и кишечника глюкагон в отличие от инсулина оказывает гипергликемическое действие. Он стимулирует фосфоорилазу и несколько тормозит активность гликогенсинтетазы, тем самым повышая скорость распада гликогена и снижая интенсивность его синтеза. Эффекты гормона на ферменты метаболизма гликогена опосредуются аденилатцикласным механизмом, приводящим к накоплению в клетках-мишенях цАМФ и активации ПК. Глюкагон стимулирует глюконеогенез, усиливая синтез его ключевых ферментов, что также опосредуется цАМФ (Икстон и др., 1967–1971). Оба ряда эффектов глюкагона на клетки и обуславливают его гипергликемическое действие (см. гл. 8).

Адреналин по влиянию на углеводный обмен близок к глюкагону, поскольку механизмом медиации их эффектов является аденилатцикласный комплекс (Робизон и др., 1971). Адреналин, как и глюкагон, усиливает распад гликогена и процессы глюконеогенеза. В физиологических концентрациях глюкагон преимущественно рецептируется печенью и адипозной тканью, а адреналин — мышцами (прежде всего миокардом) и жировой тканью. Поэтому для глюкагона в большей, а для адреналина в меньшей степени характерны отставленная во время стимуляция глюконеогенетических процессов. Однако же для адреналина в значительно большей сте-

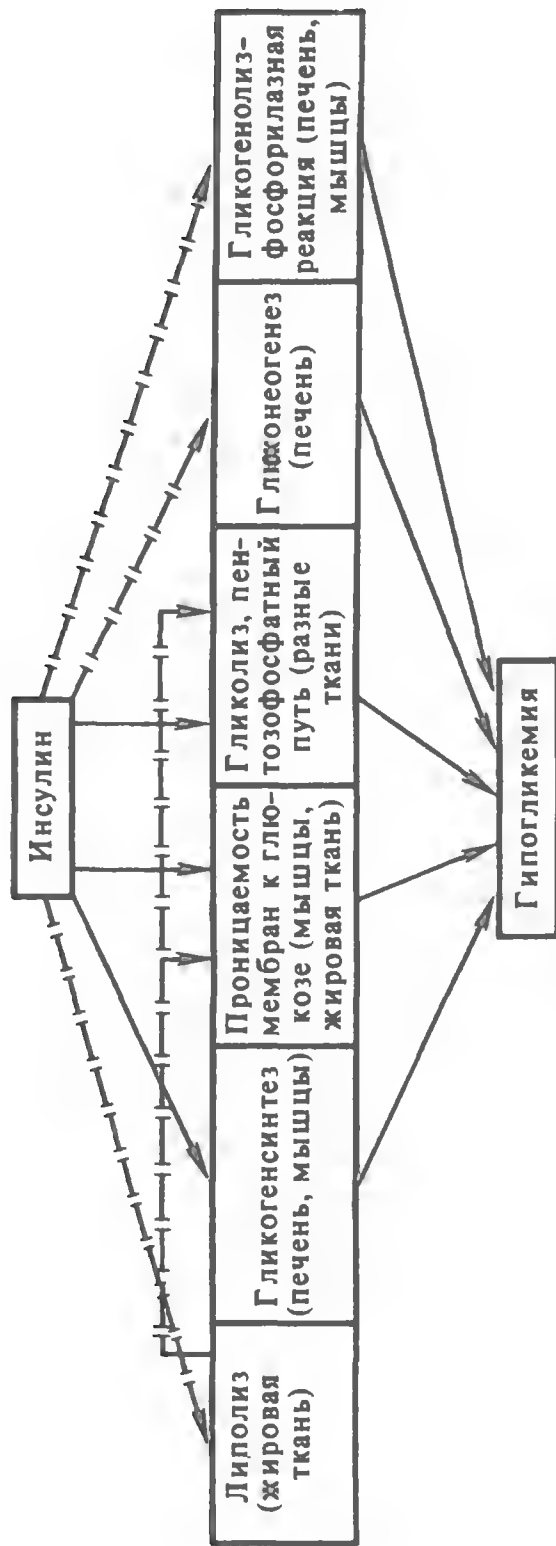


Рис. 98. Действие инсулина на углеводный и липидный обмен: сплошными стрелками обозначена стимуляция, прерывистыми — торможение

пени, чем для глюкагона, типично повышение гликогенолиза и, по-видимому, вследствие этого гликолиза и дыхания в мышцах. В плане не механизмов, а общего влияния на гликолитические процессы в мышечных клетках адреналин является отчасти синергистом инсулина, а не глюкагона. Видимо, инсулин и глюкагон в большей мере — гормоны питания, а адреналин — стрессорный гормон.

СТГ—«соматомедины», оказывая гипергликемическое действие, воспроизводят два ряда противоположных эффектов. С одной стороны, эти гормоны обладают инсулиноподобными свойствами, повышая аналогично инсулину проницаемость мембран мышечных и жировых клеток к глюкозе и увеличивая концентрацию гликогена в печени. По-видимому, за счет этого однократное введение небольшой дозы гормона, особенно сразу после инъекции, может вызывать у крыс и мышей гипогликемический эффект. С другой стороны, СТГ—«соматомедины» — ингибиторы гликолиза и мощные стимуляторы глюконеогенеза в печени и секреции глюкозы в кровь (антиинсулиновое или диабетогенное действие). Усиление синтеза гликогена, имитирующее эффект инсулина, — следствие активации глюконеогенеза, а не ускорения гликогенсинтетазной реакции (Дауэ-дэй, 1966; Костайо, 1976). Механизмы действия СТГ—«соматомединов» на обмен глюкозы в клетке до сих пор остаются не выясненными. Они осуществляются, по-видимому, на уровне регуляции процессов трансляции и отчасти транскрипции. У плодов млекопитающих эффекты СТГ дублируются ХСМ.

Соматостатин, образующийся в гипоталамусе и панкреасе, обладает широким спектром регуляторных эффектов на секрецию других гормональных соединений (Гиллемин и др., 1971; Лабри и др., 1976). В частности, он непосредственно тормозит секрецию СТГ, инсулина и глюкагона и таким образом способен влиять на различные стороны углеводного метаболизма. Наиболее интенсивно он тормозит секрецию глюкагона и СТГ. Секретин и панкреозимин, в свою очередь, служат стимуляторами продукции инсулина.

Глюкокортикоиды. Кортизол и его аналоги в отношении углеводного обмена почти по всем параметрам являются антиинсулиновыми (диабетогенные) гормонами. Они индуцируют на уровне транскрипции синтез ключевых ферментов глюконеогенеза и глюкозо-6-фосфатазы в печени, тормозят гликолиз и транспорт глюкозы в мышцы, лимфоидную и жировую ткани (Икстон др., 1971). Стимуляция глюконеогенеза этими гормонами в определенной мере усиливается за счет вызываемой ими стимуляции процессов трансаминирования и распада некоторых аминокислот (см. вы-

ше). Кроме того, глюкокортикоиды, как уже упоминалось, пермиссируют действие глюкагона и адреналина на гликогенолиз. Все это обуславливает гипергликемический эффект кортикостероидов. Вместе с тем глюкокортикоиды, как и СТГ, усиливают синтез гликогена в печени благодаря увеличению концентрации глюкозо-6-фосфата в процессе глюконеогенеза. Специфический стимулятор биосинтеза кортикостероидов АКТГ влияет на углеводный обмен только посредством гормонов коры надпочечников.

Видимо, соотношение уровней продукции гормонов, участвующих в регуляции углеводного обмена, зависит от пищевого режима, фазы питания, мышечной нагрузки, интенсивности нервных процессов и других факторов (см. ниже).

У насекомых два гипергликемических гормона кардиальных тел вызывают распад гликогена в жировом теле, образование дисахарида трегалозы — транспортной формы углеводов и выход последней в гемолимфу (Стил, 1963).

Гормоны и регуляция межуточного липидного обмена. Если интегральным показателем уровня углеводного обмена в животном организме является концентрация глюкозы в крови, то аналогичным показателем интенсивности жирового обмена служит концентрация НЭЖК. В состоянии покоя она составляет в среднем 500–600 мкмоль/100 мл плазмы. Этот параметр зависит от соотношения скоростей липолиза и липосинтеза в жировой ткани и печени, с одной стороны, и потребления свободных жирных кислот в качестве источника энергии в мышцах и других тканях — с другой. Углеводы утилизируются и мобилизуются в организме легче и равномернее, чем триглицериды. Поэтому уровень глюкозы в крови более стабилен, чем концентрация НЭЖК. Если концентрация глюкозы в крови колеблется $\pm 30\%$, то концентрация свободных жирных кислот в некоторых ситуациях (голодание, интенсивная мышечная нагрузка, сильный стресс) может возрасти до 500% (Ньюсхолм, Старт, 1973). Столь значительное повышение уровня НЭЖК в крови объясняется тем, что скорости реакций липолиза резко превышают скорости реакций утилизации НЭЖК. И хотя НЭЖК утилизируются в некоторых тканях медленнее, чем глюкоза или другие моносахариды, они вполне доступны для окисления в функционирующих тканях и являются поэтому в ряде физиологических ситуаций важнейшими и даже первостепенными энергетическими источниками для многих типов клеток, в частности скелетных мышц, при нехватке глюкозы. В миокарде же НЭЖК — главные топливные продукты при любых условиях. В отличие от моносахаридов скорость потребления жирных кис-

лот во всех тканях зависит от их концентрации в крови и не зависит от проницаемости к ним клеточных мембран (Итон, Стейнберг, 1961).

Регуляторами липолиза и липосинтеза служат в основном те же гормоны, которые принимают участие и в регуляции углеводного обмена. При этом гормоны, стимулирующие гипергликемию, являются и гиперлипацидемическими, в то время как инсулин, обладающий гипогликемическим действием, предотвращает развитие гиперлипацидемии. Кроме того, в регуляции жирового обмена у позвоночных некоторое участие принимают АКТГ, липотропин и МСГ, оказывающие гиперлипацидемическое действие (рис. 99).

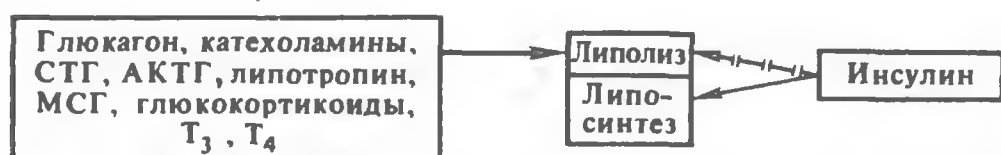


Рис. 99. Мультигормональная регуляция липолиза и липосинтеза: сплошными стрелками обозначена стимуляция, прерывистыми — торможение

Инсулин — единственный гормональный стимулятор липогенеза и ингибитор липолиза. Стимуляция липосинтеза гормоном в жировой ткани, а также в печени происходит за счет усиления поглощения и утилизации глюкозы (см. выше). Торможение же липолиза происходит, по-видимому, в результате активации инсулином фосфодиэстеразы цАМФ, снижения концентрации циклического нуклеотида, снижения скорости фосфорилирования малоактивной липазы *b* и уменьшения концентрации активной формы фермента — липазы *a* (Корбин и др., 1970). Помимо этого, ингибирование липолиза в жировой ткани под действием инсулина осуществляется вследствие торможения гидролиза триглицеридов продуктами усиленного гормоном гликолиза.

Глюкагон, адреналин, СТГ (у плодов также ХСМ), **глюкокортикоиды, АКТГ** и родственные ему гормоны — стимуляторы липолиза в жировой ткани и печени. Глюкагон и адреналин реализуют свои гиперлипацидемические эффекты посредством активации аденилатциклазы и усиления образования цАМФ, который повышает с помощью цАМФ-зависимой ПК, превращение липазы в активированную липазу *a* (Роуионзон и др., 1971). Видимо, аналогичным образом действуют на липолиз АКТГ, липотропин и МСГ. СТГ (или его

липолитический фрагмент) и глюкокортикоиды, и также ХСМ усиливают липолиз, вероятно, стимулируя синтез белков-ферментов на уровне транскрипции и трансляции (Фэйн, Синерстейн, 1970). Латентный период повышения уровня НЭЖК в крови под влиянием глюкагона и адреналина составляет 10–20 мин, под влиянием же СТГ и кортикостероидов — 1 ч или более. Следует напомнить (см. гл. 3), что АКТГ оказывает сложный эффект на липидный обмен. Он действует на жировую ткань непосредственно и через стимуляцию продукции глюкокортикоидов корой надпочечников, являясь, кроме того, прогормоном α -МСГ и фактора, стимулирующего секрецию инсулина (Белофф-Чэйн и др., 1976). Липолитическим эффектом обладают также T_3 и T_4 .

Гормональная стимуляция липолиза в адипозной ткани и печени в условиях голодания или стресса и последующая гиперлипидемия приводят не только к повышению окисления НЭЖК, но и к торможению утилизации углеводов в мышцах и, возможно, других тканях. Тем самым глюкоза «сохраняется» для мозга, который предпочтительно утилизирует углеводы, а не жирные кислоты. Кроме того, значительная стимуляция липолиза в жировой ткани гормонами повышает образование кетоновых тел из жирных кислот в печени. Последние же и прежде всего ацетоуксусная и оксимасляная кислоты могут служить субстратами дыхания в мозге (Хокинс и др., 1971).

Другим интегральным показателем липидного обмена являются липопротеиды (ЛП) различной плотности, транспортирующие холестерин и другие липиды от печени к другим тканям и наоборот (Браун, Голдстейн, 1977–1985). ЛП низкой плотности — атерогенные (вызывающие атеросклероз), ЛП высокой плотности — антиатерогенные. Биосинтез холестерина в печени и метаболизм различных ЛП регулируются T_3 , глюкокортикоидами и половыми гормонами. При этом T_3 и эстрогены предотвращают развитие атеросклероза сосудов.

Адаптивная роль гормонов, регулирующих межклеточный метаболизм, и краткие сведения о его эндокринной патологии. Уровень секреции комплекса гормонов, регулирующих углеводный и жировой метаболизм, находится в зависимости от потребностей организма в энергетических ресурсах. При голодании, мышечной и нервной нагрузке, а также других формах стресса, когда возрастает потребность в использовании углеводов и жиров, в здоровом организме происходит повышение скорости секреции тех гормонов, которые повышают мобилизацию и перераспределение запасных форм питательных веществ и обуславливают гипергликемию

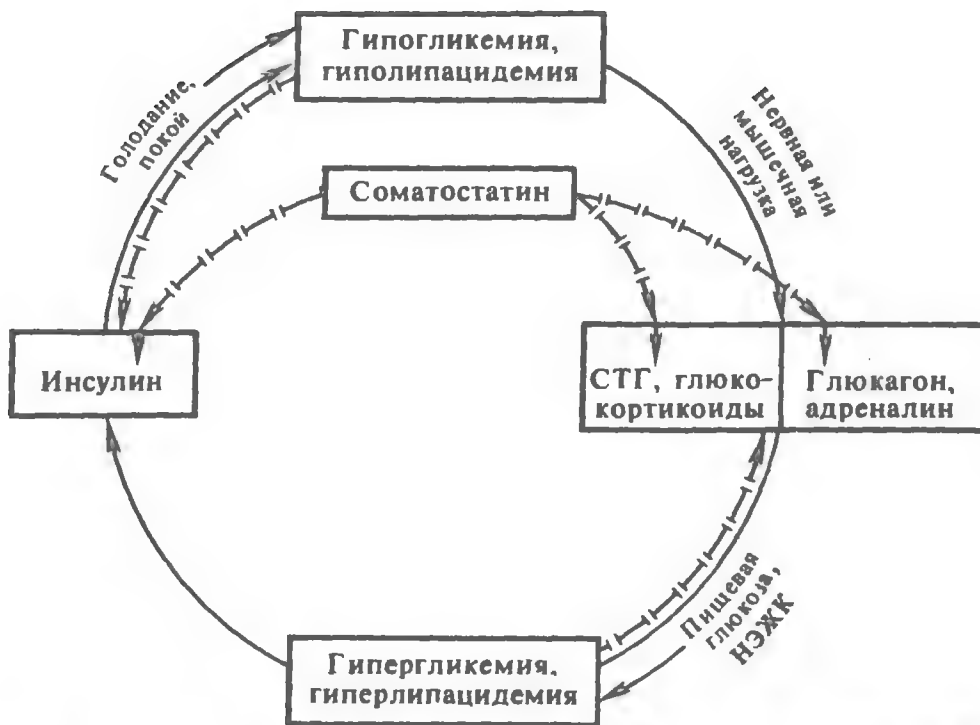


Рис. 100. Участие гормонов в регуляции и саморегуляции межуточного углеводного и липидного обмена:

сплошными стрелками обозначена стимуляция, прерывистыми — торможение

и гиперлипацидемии (рис. 100). Одновременно при этом тормозится секреция инсулина (Хуссэй, 1963; Фoa, 1964, 1972). И, наоборот, прием пищи стимулирует преимущественно секрецию инсулина, который способствует синтезу гликогена в печени и мышцах, триглицеридов в адипозной ткани и печени, а также белка в разных тканях.

Сигналами, стимулирующими секрецию инсулина, являются увеличение концентраций всасываемых в кровь глюкозы, жирных кислот и аминокислот, а также усиление секреции гормонов желудочно-кишечного тракта — секретина и панкреозимина. При этом секреция гормонов «мобилизации» тормозится. Однако СТГ, присутствуя даже в небольших концентрациях в крови на стадиях приема пищи, способствует поступлению глюкозы и аминокислот в мышечную и жировую ткани, а адреналин — в мышечную ткань. В то же время невысокие концентрации инсулина при голодании и стрессе, стимулируя вхождение глюкозы в мышцы, облегчают тем самым эффекты гипергликемических гормонов на мышечную ткань.

Одним из главных сигналов, модулирующих секрецию инсулина, глюкагона, адреналина и других гормонов, участвующих в адаптивной саморегуляции межуточного обмена углеводов, явля-

ется, как уже отмечалось, уровень глюкозы в крови. Повышение концентрации глюкозы в крови стимулирует по механизму обратной связи секрецию инсулина и тормозит секрецию глюкагона и других гипергликемических гормонов (Фoa, 1964, 1972; Рэндл, Хэйлс, 1972). Показано, что эффекты глюкозы на секреторную активность α - и β -клеток поджелудочной железы, а также хромоаффинных клеток являются в значительной степени результатом прямого взаимодействия глюкозы со специфическими рецепторами мембран железистых клеток. Вместе с тем эффекты глюкозы на секрецию других гормонов реализуются на уровне гипоталамуса или/и вышележащих отделов головного мозга. Аналогично глюкозе на поджелудочную железу и мозговой слой надпочечников, но не на головной мозг, по-видимому, могут действовать и жирные кислоты, обеспечивая саморегуляцию жирового обмена. Наряду с факторами саморегуляции секреции вышеуказанных гормонов на последнюю могут оказывать влияние многие внутренние и внешние стрессорные агенты.

С глубокими нарушениями углеводного и жирового обмена у человека связана тяжелейшая эндокринная болезнь — *сахарный диабет*. Одним из закономерных осложнений диабета является поражение мелких и крупных сосудов, что создает предпосылки у больных к развитию атеросклероза и других сосудистых нарушений. Таким образом, диабет способствует пополнению числа лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Предполагали, что развитие сахарного диабета первично сопряжено с абсолютной инсулиновой недостаточностью. В настоящее время считают, что в основе патогенеза диабета лежит сочетанное нарушение регулирующего действия инсулина и, возможно, ряда других гормонов на ткани, в результате чего в организме возникает абсолютная или относительная недостаточность инсулина, сочетающаяся с абсолютным или относительным избытком глюкагона или других «диабетогенных» гормонов (Унгер, 1975).

Дисбаланс действия гормонов приводит соответственно к развитию устойчивой гипергликемии (концентрация сахара в крови выше 130 мг%), глюкозурии и полиурии. Последние два симптома и дали название заболеванию — сахарное мочеизнурение, или сахарный диабет. В условиях углеводной нагрузки (тест толерантности к глюкозе) гликемическая кривая у больных изменена: после приема 50 г глюкозы внутрь гипергликемия у больных по сравнению с нормой растянута во времени и достигает больших величин.

Наряду с нарушением утилизации и депонирования углеводов при диабете возникают соответствующие расстройства жирового обмена: усиление липолиза, торможение липогенеза, увеличение содержания НЭЖК в крови, повышение окисления их в печени, накопление кетоновых тел. Повышенное образование кетоновых тел (кетоз) приводит к снижению рН крови — ацидозу, который играет существенную роль в развитии заболевания (Ренолд и др., 1961). Кетоацидозу принадлежит, вероятно, видное место в развитии поражений сосудов (микро- и макроангиопатий). Кроме того, кетоацидоз лежит в основе одного из наиболее тяжелых осложнений диабета — диабетической комы. При очень высоком содержании сахара в крови (800–1200 мг%) может развиваться другого рода коматозное состояние. Оно возникает вследствие значительной потери с мочой воды и повышения осмотического давления крови при сохранении нормального ее рН (гиперосмолярная кома). В результате длительных и разнообразных нарушений углеводного, жирового и белкового обменов, сопровождающихся нарушениями водно-солевого баланса, у больных развиваются разнообразные микро- и макроангиопатии, вызывающие заболевания сетчатки (ретинопатия), почек (нефропатия), нервной системы (нейропатия), трофические язвы на коже, общий атеросклероз, психические расстройства.

Установлено, что сахарный диабет — полипатогенетическое заболевание. Оно исходно может быть обусловлено: первичной недостаточностью секреции инсулина и гиперсекрецией диабетогенных гормонов (инсулинчувствительные, или ювенильные, формы диабета); резко сниженной чувствительностью тканей-мишеней к инсулину (инсулинрезистентные формы, или «диабет пожилых, тучных»). В патогенезе первой формы болезни, составляющей 15–20% больных диабетом, определенную роль могут играть наследственный фактор и образование аутоантител к белкам островкового аппарата. В развитии второй формы заболевания (более 80% лиц, страдающих диабетом) существенное значение имеет избыточный прием углеводной пищи, ожирение, неподвижный образ жизни.

Для компенсации сахарного диабета применяют в качестве заместительной терапии различные препараты инсулина; малоуглеводную (иногда маложировую) диету и сахароснижающие синтетические препараты — сульфанилмочевинные и бигуанидные. Соответственно инсулин эффективен лишь при инсулинчувствительных формах заболевания. Кроме того, ведутся попытки создания «искусственной поджелудочной железы» — компактного электронно-механического аппарата, заряженного инсулином и глюкозоном, кото-

рый при соединении с кровеносным руслом может вводить гормоны в зависимости от концентрации глюкозы к крови.

Симптомы сахарного диабета могут возникать и при ряде других заболеваний, первично не связанных с эндокринными функциями поджелудочной железы или действием инсулина и глюкагона (разные формы гиперкортицизма, акромегалия).

ГОРМОНЫ И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ

Еще одной специфической областью адаптивного действия гормонов является регуляция теплообмена. Теплообмен складывается, как известно, из процессов теплопродукции и теплоотдачи. Теплопродукция — неизбежный результат, с одной стороны, непроизводительной (с химической точки зрения) траты энергии биологического окисления (несопряженного, или свободного, окисления), с другой — следствие теплового рассеивания энергии при выполняемой клеткой работе. Таким образом, продукция и накопление тепла в организме неразрывно связаны с любой формой жизнедеятельности. Процессы теплообразования всегда так или иначе уравниваются процессами теплоотдачи — выведения тепла с поверхности тела во внешнюю среду.

У холонокровных (пойкилотермных) животных соотношение теплопродукции и тепловыведения носит некоординированный характер и физиологически не связано с необходимостью поддержания постоянной температуры тела. У теплокровных (гомойотермных) животных, к которым относятся птицы и млекопитающие, взаимодействие процессов образования и отдачи тепла физиологически организовано с помощью специализированных механизмов, действие которых направлено на поддержание температурного гомеостаза. Такие механизмы сводят к минимуму разницу между действительной температурой тела в данный момент и установочной, постоянной. При этом теплообразование в процессе свободного окисления и работы приобретает регуляторную термогенную функцию.

Важнейшую роль в регуляции теплообмена у гомойотермных животных играют центральная нервная система и особенно центры терморегуляции гипоталамуса, чутко реагирующие на малейшие сдвиги температуры тела и внешней среды. В переднем гипоталамусе локализованы центры усиления теплоотдачи, в заднем — центры стимуляции теплопродукции и торможения теплоотдачи. Центральные механизмы включают как быстрореагирующие про-

цессы терморегуляции — непроизвольный мышечный тремор при охлаждении, повышение двигательной активности, изменение тонуса сосудов поверхностей тела, потоотделение, так и относительно медленно текущие — мобилизацию глюкозы и НЭЖК — субстратов окислительных процессов, стимуляцию дыхания в митохондриях и т.д.

Центры терморегуляции изменяют функциональное состояние в соответствии с изменениями температуры, регистрируемыми двумя типами терморецепторов. Первый тип терморецепторов локализован в преоптической зоне гипоталамуса (центральная зона) и реагирует на изменения температуры крови, превышающие $0,1^{\circ}\text{C}$. Здесь преобладают тепловые рецепторы. Второй тип терморецепторов локализован в коже (периферическая зона) и реагирует на изменения температуры внешней среды. В этой зоне преобладают холодовые рецепторы. Гипоталамические центры терморегуляции могут возбуждаться также прямым действием бактериальных токсинов и гипертонических растворов, вызывающих при этом устойчивое повышение температуры всего тела (лихорадку).

Центры терморегуляции способны осуществлять эфферентные влияния с помощью чисто нервно-проводниковых механизмов (например, дрожания мышц). Вместе с тем в роли эффекторного звена рефлексов терморегуляции могут выступать и нейроэндокринные механизмы. К числу нейроэндокринных функциональных систем, активно вовлекаемых в процессы теплообмена, в первую очередь, относятся *симпато-адреналовая, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы*. Нейроэндокринные пути терморегуляции охватывают преимущественно процессы «несократительной» теплопродукции в мышцах и других тканях, причем гормональные эффекты относительно растянуты во времени и развиваются вслед за чисто рефлекторными процессами. Отметим, что катехоламины регулируют теплообмен, влияя также на кровообращение.

По-видимому, общим и главным (хотя и не единственным) пунктом конечного действия гормонов на теплопродукцию является изменение интенсивности окислительных процессов в тканях. Установлено, что при тканевом дыхании, осуществляемом митохондриями клеток, только примерно 30% высвобождающейся энергии аккумулируется в форме макроэргических химических связей АТФ (рис. 101). Большая же часть энергии окисления не сопряжена с фосфорилированием и выделяется в виде тепла (Скулачев, 1962, 1969). Очевидно, в организме теплокровных свободное окисление — не простой «отход» энергообмена, он носит адаптивный характер

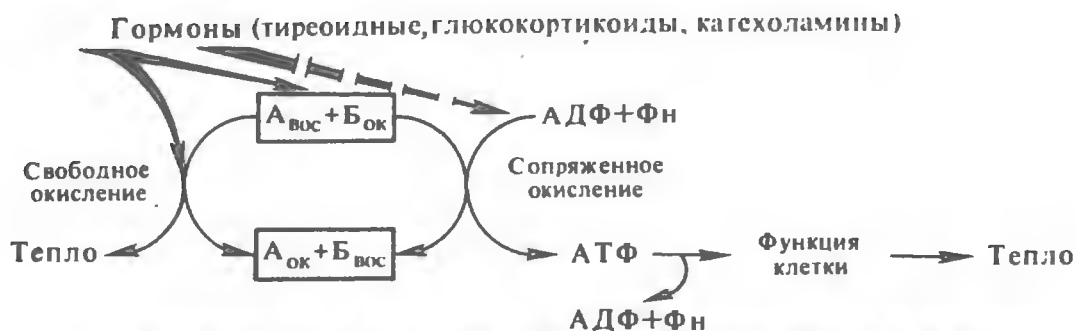


Рис. 101. Основные пути влияния гормонов на энергообмен в клетках:

$A_{\text{ок}}$, $B_{\text{ок}}$ и $A_{\text{вос}}$, $B_{\text{вос}}$ — доноры и акцепторы электронов в дыхательной цепи субстратов А и В

и используется для стабилизации температуры тела, компенсирует теплоотдачу.

Так, в процессе холодовой адаптации происходит повышение потребления кислорода и усиление термогенеза в ряде тканей (калоригенный эффект). И, наоборот, в условиях перегрева организма тканевое дыхание и теплопродукция тормозятся (Слоним, 1953; Поттер, 1958; Скулачев, 1969). Степень адаптации организма к длительным изменениям температуры окружающей среды обычно пропорциональна степени изменения потребления кислорода и теплопродукции тканями. Последняя же, в свою очередь, в значительной степени зависит от состояния вышеупомянутых эндокринных функций.

Секреторная активность *щитовидной железы* пропорционально увеличивается при охлаждении. Так, при глубоком охлаждении организма секреция ТТГ и T_4 может увеличиваться уже через 2 ч в 4–9 раз (Такеухи и др., 1977). При перегреве же активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы существенно снижается. Тиреоидэктомия или введение тиреостатиков (например, метилтиоурацила) не только снижает скорость тканевого дыхания и величину основного обмена до 50% от нормального уровня, но и резко подавляет способность организма адаптироваться к колебаниям температуры среды и прежде всего к холоду. У гипотиреоидных животных при охлаждении развивается гипотермия, часто завершающаяся летальным исходом. Аналогичная картина бывает у людей, страдающих тяжелыми формами патологического гипотиреоза. В то же время введение в гипотиреоидный организм T_3 и T_4 дозозависимо нормализует процессы окисления и термогенеза или поднимает их уровень выше нормальных значений. При гипертиреозе (избыток тиреоидных гормонов в организме) у человека и живот-

ных основной обмен и тканевое дыхание могут возрастать по сравнению с нормой в 8 или более раз. В условиях тиреотоксикоза в организме возникает тенденция к гипертермии и снижается резистентность к действию высоких температур. Снятие тиреотоксического состояния, нормализуя уровень T_3 и T_4 в крови, изменяет и процессы термогенеза (Пит-Риверс, Тата, 1959; Гольбер, Кандор, 1972).

Однонаправленно с тиреоидными гормонами в отношении энергообмена и температурной адаптации действуют, по-видимому, катехоламины (Орбели, 1938; Бевиз и др., 1968). Калоригенное действие этих гормоноидов менее эффективно, чем действие T_3 и T_4 , и неодинаково выражено в разных тканях. Однако их эффекты развиваются значительно быстрее, чем эффекты йодтиронинов, и имеют, по-видимому, иные пути реализации в клетках-мишенях (см. выше). Интересно, что T_3 и T_4 пермиссируют эффекты катехоламинов. В свою очередь, кортикостероиды — стимуляторы термогенеза, вероятнее всего, оказывают влияние на тканевое дыхание не столько сами по себе, сколько пермиссируя эффекты катехоламинов и, возможно, тиреоидных гормонов. В динамике температурного стресса рассматриваемые эндокринные функции взаимодействуют между собой на разных уровнях их организации сложно и разнонаправленно, в зависимости от стадии стресса и функционального состояния подсистем. Так, на различных этапах развития тепловой адаптации организма взаимоотношения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем могут быть то целиком синергическими, то частично или полностью антагонистическими (Робу, 1982).

В связи с адаптивной ролью свободного окисления в гормонзависимых процессах терморегуляции возникает вопрос о том, являются ли направленные изменения окислительной теплопродукции только результатом изменения общей интенсивности тканевого дыхания без нарушения сопряжения окисления и фосфорилирования, или в какой-то степени обусловлены сдвигами в механизмах сопряжения энергии транспорта электронов и синтеза АТФ? Иными словами, возникает вопрос о возможности и необходимости разобщения окисления и фосфорилирования в реакциях на гормоны при температурной адаптации.

На основании имеющихся порой противоречивых экспериментальных данных считают, что разобщение окисления и фосфорилирования в некоторых тканях может играть определенную роль в стимуляции термогенеза в условиях холодовой адаптации. Так, пока-

зано, что при холодовой адаптации теплокровных животных в различных тканях и их изолированных митохондриях закономерно увеличивается поглощение кислорода. Однако в печени холодовая стимуляция дыхания, по-видимому, не сопровождается разобщением: коэффициент фосфорилирования $P : O$ в митохондриях (концентрация эстерифицированного неорганического фосфора на моль поглощенного кислорода) остается равным приблизительно 2–3. Вместе с тем в скелетных мышцах уже вскоре после начала пребывания животных на холоде происходит достоверное снижение коэффициента $P : O$, сопровождающееся повышением дыхания и теплопродукции (Скулачев, 1964, 1969).

Разобщение дыхания и фосфорилирования в мышцах оказывается еще более выраженным при повторном холодовом воздействии. Показано, что степень разобщения хорошо коррелирует с устойчивостью животных к первичному и повторному охлаждению. Чем процесс разобщения выше, тем животное лучше и дольше поддерживает постоянную температуру тела. Холодовые тренировки параллельно снижают сопряжение, увеличивают теплопродукцию и повышают устойчивость животных к длительному охлаждению. Оказалось также, что синтетические разобщители типа динитрофенола (ДНФ) оказывают в определенных концентрациях благоприятный эффект на холодовую адаптацию животных (Скулачев, 1969). В противоположность охлаждению воздействие высоких температур усиливает сопряжение, снижает теплопродукцию в мышцах и других тканях (Кассуто, 1968).

Особое значение в процессах термогенеза придается бурому жиру. Бурая жировая ткань обнаружена у ряда видов млекопитающих и, в частности, у животных, впадающих в зимнюю спячку (барсуки, суслики, летучие мыши). Она локализована в области дорсальной поверхности грудной клетки и вокруг висцеральных органов. Эту ткань относят к жировой ткани лишь вследствие высокого содержания в ней нейтральных липидов. Вместе с тем в структурно-функциональном отношении она существенно отличается от обычной белой жировой ткани. Характерная структурная особенность бурого жира — огромное количество митохондрий, содержащихся в его клетках и придающих ткани бурый цвет. Функциональной особенностью митохондрий данной ткани является низкий уровень сопряжения процессов окисления и фосфорилирования, причем эта особенность сочетается с высоким содержанием в органеллах НЭЖК (Линдберг и др., 1966).

В процессе пробуждения животных от зимней спячки в клетках бурого жира происходит липолиз, и свободные жирные кислоты в тех

же клетках включаются в окислительные процессы или поступают в кровь. Активация липолиза и дыхания при низком уровне синтеза АТФ в буром жире приводит к усилению теплопродукции и разогреву крови спящих животных, стимулируют их к пробуждению. С точки зрения одних авторов (Смит и др., 1963, 1964, 1969; Джоел, 1965), термогенез в буром жире играет решающую роль в общей теплопродукции животного организма, с точки зрения других (Скулачев, 1969), — термогенезу в бурой жировой ткани принадлежит скромное место и его значение ограничивается лишь пусковой ролью в активации процессов теплообразования в других тканях. Справедливость той или иной точки зрения на физиологическое значение бурого жира покажет будущее. Нам же хотелось здесь подчеркнуть другое.

Согласно данным об изменении интенсивности дыхания и фосфорилирования в разных тканях в условиях холодовой акклиматизации, степень усиления тканевого дыхания, разобщения и термогенеза обычно зависит от содержания в клетках и их митохондриях свободных жирных кислот. Митохондрии, изолированные из мышц охлажденных животных или бурой ткани и печени животных, пробуждающихся от зимней спячки, содержат повышенное количество НЭЖК. Поскольку последние, как показали специальные эксперименты, обладают мощным разобщающим действием (правда, в очень высоких концентрациях), высказывается предположение, что включение НЭЖК в мембраны митохондрий может быть конечным звеном в сложной цепи процессов, приводящих к холодовому разобщению и, следовательно, температурной адаптации (Скулачев, 1969; Химмс-Хаген, 1969, 1970).

Таким образом, приведенные данные, по-видимому, показывают, что изменение интенсивности свободного окисления в процессах терморегуляции — результат не только изменения общей активации клеточного дыхания, но и следствие разобщения энергии окисления и окислительного фосфорилирования. Иначе говоря, изменение уровня сопряжения в процессах теплообмена может играть в определенных пределах необходимую адаптационную роль, активно переключая энергетические реакции с образования АТФ на термогенез. Не следует, однако, думать, что процесс разобщения исчерпывает регулируемое теплообразование в тканях, тем более, что стимуляция тканевого дыхания при любых условиях увеличивает теплопродукцию и является механизмом компенсации снижения синтеза АТФ, и усиленного ее распада. Абсолютное количество АТФ в клетках в условиях холодовой адаптации или при действии гормонов увеличивается, а дыхательный

контроль (торможение дыхания АТФ и стимуляция дыхания АДФ) в ряде случаев не усиливается, а ослабляется (Кандрор, 1967, 1973).

В процесс температурной адаптации, регулируемой гормональными системами, вероятно, параллельно и последовательно включаются различные факторы, модифицирующие окислительные процессы и термогенез: мобилизация энергетических ресурсов из депо и особенно их утилизация; синтез функциональных и структурных белков митохондрий, обеспечивающих образование энергии в клетке; уровень сопряжения окисления и фосфорилирования. Предполагают, что степень участия каждого из перечисленных факторов в регуляции теплопродукции зависит от типа клеток, длительности адаптационного процесса, характера действия того или иного гормона, участвующего в регуляторном процессе.

Анализ механизмов влияния гормонов на адаптационный термогенез показывает следующее. Катехоламины симпато-адреналовой системы, вероятнее всего, путем увеличения образования цАМФ в белой и бурой жировой тканях вызывают относительно быстрое усиление липолиза, а затем повышение концентрации НЭЖК в крови и клетках. Накопление НЭЖК в различных клетках, с одной стороны, увеличивает обеспечение дыхания субстратами, с другой — уменьшает сопряжение (Бевиз и др., 1968). Полагают, что оба эти эффекта адреналина и норадреналина, а также их влияние на утилизацию глюкозы и НЭЖК стимулируют свободное окисление и термогенез. Катехоламины через цАМФ способны, по-видимому, и непосредственно стимулировать процессы тканевого дыхания и теплопродукцию, повышая активность одного из ключевых ферментов цикла Кребса изоцитратдегидрогеназы в разных тканях, без разобщения окисления и фосфорилирования (Кулинский, 1976).

Механизмы действия тиреоидных гормонов на процессы клеточного дыхания, окислительного фосфорилирования и теплопродукции, по-видимому, более сложны и множественны. Йодтиронины в физиологических концентрациях влияют на клеточные процессы с длительным лаг-периодом, преимущественно стимулируя процессы транскрипции. Считается, что калоригенный эффект данных гормонов обуславливается в основном индукцией синтеза неких митохондриальных белков, активирующих транспорт электронов (Тата, 1964, 1976). При этом стимулирующий эффект физиологических концентраций T_3 и T_4 на дыхание и теплопродукцию не сопровождается выраженным разобщением окисления и фосфорилирования, присущим токсическим количествам гормонов. Не-

которые авторы считают все же возможным прямое разобщающее действие физиологических концентраций тиреоидных гормонов на митохондрии и аналогичный эффект гормонов через мобилизацию НЭЖК (Гольбер, Кандрор, 1972; Туракулов, 1974). Кроме того, постулируется еще один путь влияния T_3 и T_4 на клетки. Речь идет о возможном стимулирующем эффекте йодтиронинов на Na^+ , K^+ -АТФазу. Предполагают, что тиреоидные гормоны, повышая активность натриевого насоса в плазматических мембранах клетки, усиливают распад АТФ и тем самым по механизму дыхательного контроля вторично стимулируют теплопродукцию и сопряженное фосфорилирование (Эдельман и др., 1975). Это предположение основано на экспериментальных данных, показывающих, что оубаин (специфический ингибитор натриевого насоса), а также дефицит Na^+ и K^+ (активаторы насоса) снимают калоригенный эффект гормонов щитовидной железы. Однако остается неясным, является ли действие этих гормонов на АТФазу первичным и прямым?

Уже говорилось о том, что кортикостероиды, вероятнее всего, регулируют термогенез не столько сами по себе, сколько как пермиссирующие факторы, а также стимуляторы липолиза и мобилизации НЭЖК.

Согласно современным представлениям, симпато-адреналовая система принимает участие в относительно быстро протекающих адаптационных процессах, развивающихся в ответ на температурные воздействия. В то же время гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система преимущественно включается в регуляцию относительно длительной перестройки теплообмена. Взаимодействие гормональных систем в процессах терморегуляции, по-видимому, осуществляется как на уровне гипоталамических центров, так и на уровне клеток-мишеней.

КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ УЧАСТИИ ГОРМОНОВ В ДРУГИХ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЯХ ОРГАНИЗМА

Гормоны и пигментный обмен. Известно, что у многих видов пойкилотермных позвоночных (рыб, амфибий, рептилий) окраска тела может меняться в соответствии с цветом грунта или других окружающих поверхностей и степенью их освещенности (Уоринг, 1936). Эти изменения носят защитно-приспособительный характер и определяются уровнем синтеза и распределени-

ем особых пигментов (меланинов) в пигментных клетках кожи (меланоцитах, меланофорах). При потемнении покровной ткани меланины равномерно диспергируются в теле меланоцитов, причем синтез пигментов может возрастать. При посветлении кожи меланины концентрируются в центре клеток, биосинтез пигментов может снижаться, а размеры отростков меланоцитов уменьшаться.

При прямом действии на покровные ткани света происходит диспергирование меланинов (первичная реакция), обеспечивающее, по-видимому, защиту организма от перегрева. Та же реакция меланоцитов имеет место и при потемнении окружающего фона. Наоборот, его посветление приводит к концентрированию меланинов. Реакции меланоцитов на изменения окраски окружающей среды (вторичные реакции) обеспечивают одну из форм мимикрии животных (Голыченков, 1980).

Установлено, что α - и β -МСГ (интермедины), а также АКТГ вызывают потемнение меланоцитов, а мелатонин — их посветление. Соотношение скоростей секреции этих гормонов аденогипофизом и эпифизом и определяет в значительной степени защитно-приспособительные изменения окраски покровных тканей (Вули, 1957; Чазов, Исаченков, 1974). Возможно, от уровня секреции МСГ, АКТГ и мелатонина зависят и сезонные вариации окраски шерсти у некоторых млекопитающих, меняющих зимой цвет волосяного покрова.

Считается, что развитие характерной бронзовой окраски кожи при первичной недостаточности коры надпочечников у человека (Адисонова, или бронзовая болезнь) является следствием гиперсекреции АКТГ, возникающей по механизму обратной связи под влиянием низких концентраций кортикостероидов в крови (Соффер и др., 1961). В регуляции пигментного обмена у позвоночных участвуют и половые гормоны.

Гормоны и иммуногенез. Выше упоминалось о том, что СТГ и глюкокортикоиды, оказывая противоположные влияния на тимико-лимфоидную систему, способны регулировать интенсивность синтеза антител В-клетками лимфоидного ряда и созревание различных форм Т-лимфоцитов. Напомним, что В-лимфоциты определяют серологический иммунитет, а Т-лимфоциты — клеточный и, кроме того, регулируют активность В-клеток. Обнаружено, что наряду с СТГ и кортикостероидами в регуляции иммунных реакций определенное участие принимают пептидные гормоны тимуса тимозины и тимопозтины — стимуляторы дифференцировки и пролиферации различных форм Т- и В-клеток (Голдстейн, 1972–1976). Показано, что один из

тимозинов — тимозин α_1 (28-членный пептид) — обладает и выраженным антиканцерогенным действием (Лоу, Голдстейн, 1979). По-видимому, СТГ и глюкокортикоиды, через посредство тимозинов регулируя клеточный иммунитет, способны оказывать противоположные влияния на опухолевый рост. СТГ — стимулятор продукции гормонов тимуса, а кортикостероиды, лизирующие тимоциты, — их ингибиторы. Вместе с тем глюкокортикоиды могут, видимо, сенсбилизировать лимфоидные клетки к действию тимозинов (Безвершенко и др., 1977).

Гормоны и поведение. Гормоны — важнейшие регуляторы поведенческих реакций и рассудочной деятельности. При этом эндокринные влияния на функции головного мозга могут реализовываться разными путями. С одной стороны, гормоны — важнейшие прямые и непрямые регуляторы активности нервных центров различных отделов мозга. Так, известны прямые эффекты глюкокортикоидов, тиреоидных и половых гормонов на соотношение процессов возбуждения и торможения в коре больших полушарий, эмоциональное состояние и выработку разнообразных условных рефлексов; непосредственное влияние половых стероидов на половое, пищевое и агрессивное поведение; прямое антидепрессантное действие ТРФ, непосредственные регуляторные эффекты АДГ и окситоцина на процессы консолидации и восстановления памяти (Де Вид, 1980; Федер, 1981). Влияния гормонов на деятельность мозга и поведение могут быть и непрямыми, опосредованными их эффектами на межучасточный обмен. Таковы, например, эффекты на ЦНС инсулина, глюкагона, СТГ, минерало- и глюкокортикоидов (Мак Мюррей, 1977). С другой стороны, молекулы гормонов — источники ряда отщепляемых от них нейроактивных пептидов, участвующих в медиации и модуляции нервных процессов. Таковы эндорфины и метэнкефалин, образующийся из β -липотропина, тетрапептид памяти, выщепляющийся из того же β -липотропина, АКТГ, α -, β - и γ -МСГ.

Нейротропной активностью обладают также разные РФ, секретин, ВИП, ангиотензины и многие другие гормоны (Ашмарин, 1977-1988). Следует иметь в виду, что на мозговые процессы оказывают влияние не только гормоны эндокринных желез, но и идентичные гормоны самого мозга, его собственного «эндокринного аппарата».

К сожалению, мы не можем подробно остановиться на анализе этой обширной и увлекательной сферы эндокринологии. Это специальная и отдельная область науки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В главах III раздела книги представлены данные о путях и механизмах эндокринной регуляции основных процессов жизнедеятельности — роста, развития, размножения, адаптации. Показано, что у позвоночных животных с ранних стадий онтогенеза специфические эндокринные функции выполняют необходимую роль в координации всех видов жизнедеятельности. Избирательно контролируя практически все виды клеточного метаболизма, гормоны обуславливают нормальное течение роста, деления и дифференцировки клеток, морфофункциональное созревание отдельных тканей и организма в целом, готовность особей к размножению, поддержание гомеостаза. Нарушение эндокринной регуляции приводит к развитию соответствующих форм патологии, в ряде случаев не совместимых с жизнью.

Характерные черты гормональной регуляции — специфичность и множественность. По-видимому, можно говорить о *специфической множественности эндокринной регуляции* процессов жизнедеятельности. При этом множественность регулятивного процесса определяется гетерогенностью эффектов (полифункциональностью) каждого гормона и гетерогенностью популяции гормонов, кооперативно участвующих в регуляции каждого процесса. Соответственно один и тот же гормон, одна и та же эндокринная функция могут принимать участие в контроле различных процессов, один и тот же регулируемый процесс обычно избирательно контролируется специфическим комплексом гормонов, причем каждый гормон может либо дублировать эффекты другого, либо вносить в регуляцию особый вклад.

По направленности действия на тот или иной регулируемый процесс гормоны в первом приближении могут быть классифицированы как синергисты и антагонисты. Так, например, катехоламины и глюкагон однонаправленно регулируют углеводный и липидный обмены: СТГ, инсулин и Т синергичны в стимуляции ростовых процессов; ЛТГ, эстрогены, глюкокортикоиды и инсулин — стимуляторы дифференцировки молочной железы и т.д. Вместе с тем паратгормон и кальцитонин — антагонисты в регуляции кальциевого обмена, эффекты тиреоидных гормонов антагонистичны действию ЛТГ на процессы развития у низших позвоночных, глюкагон и инсулин влияют в противоположных направлениях на углеводный и жировой обмены и т.п. Однако к понятиям антагонизм и синергизм в эндокринологии следует по ряду причин относиться с большой осторожностью.

Прежде всего необходимо подчеркнуть, что одна и та же группа гормонов может быть антагонистична в отношении регуляции одних процессов и синергична в отношении других. Так, инсулин и СТГ — синергисты в отношении ростовых процессов и синтеза белка, синергисты по линии влияния на проницаемость мембран мышечных и жировых клеток, но антагонисты в отношении регуляции процессов гликолиза, глюконеогенеза и липолиза. Эстрогены и прогестины являются стимуляторами роста матки, однако их эффекты на вагинальный эпителий противоположны. СТГ и глюкокортикоиды — синергисты в регуляции гликемии и липацидемии, но антагонисты в регуляции синтеза белка в мышцах и соединительной ткани. Далее, один и тот же гормон в разных тканях может воспроизводить количественно и качественно различные эффекты. В частности, глюкагон хотя и действует однонаправленно с адреналином на сердечную мышцу, эффект его на миокард оказывается более слабым, чем эффект адреналина. Глюкокортикоиды, являясь катаболиками для мышечных и соединительнотканых клеток, оказывают анаболическое действие в печени. Если в мышцах и соединительной ткани кортикостероиды — антагонисты СТГ в регуляции синтеза белка, то в печени гормоны действуют как синергисты (агонисты).

Следует также отметить, что каждый гормон может действовать разнонаправленно и в пределах одной и той же клетки в зависимости от дозы и функционального состояния клетки. Так, например, действуют эстрогены и прогестины в отношении гипоталамических центров регуляции продукции гонадотропинов: на определенных стадиях женского полового цикла гормоны стимулируют активность гипоталамических центров, на других стадиях эту активность тормозят.

Относительность понятий антагонизм и синергизм обусловлена также тем, что во многих случаях гормоны действуют однонаправленно лишь в плане конечного эффекта, но совершенно разными путями. Так, ЛГ и ЛТГ стимулируют функцию желтого тела в яичнике. Однако ЛГ непосредственно стимулирует биосинтез прогестинов и пролиферацию лютеиновых клеток, а ЛТГ повышает концентрацию рецепторов ЛГ в этих клетках. Инсулин и глюкокортикоиды вызывают повышение синтеза гликогена в печени. Вместе с тем инсулин одновременно стимулирует гликогенсинтазу и гликолиз, тормозит глюконеогенез, глюкокортикоиды же оказывают прямо противоположное действие.

Из сказанного следует, что синергизм и антагонизм — категории слишком общие и отнюдь не исчерпывающие сущности коопера-

тивных взаимоотношений гормонов в регуляции того или иного процесса жизнедеятельности.

Хорошо известны и такие гормональные эффекты, как перmissive и сенсibiliзирующие, когда один гормон позволяет или облегчает проявление эффектов других. Таковы, например, упоминавшееся облегчающее действие ЛТГ на эффекты ЛГ в желтом теле, разнообразные permissive эффекты глюкокортикоидов, сенсibiliзирующее действие эстрогенов по отношению к Рг или окситоцину на матку или аналогичное действие T_3 и T_4 на эффекты половых стероидов и т.д.

Наконец, особое место во взаимоотношениях гормонов в регуляторных комплексах занимают субординационные процессы, в которых один из гормонов является регулятором секреции другого, а этот другой гормон медирует эффекты первого. Такого рода взаимоотношения связывают гонадотропины и половые стероиды, АКТГ и глюкокортикоиды, ангиотензины и альдостерон, СТГ и соматомедины, прототропный гормон и экдизоны и т.д. Вместе с тем гормон-медиатор по принципу обратной связи контролирует продукцию соответствующего гормона-регулятора. Кроме того, необходимо иметь в виду, что последние могут оказывать часть эффектов и без медиатора.

Таким образом, множественный эндокринный контроль метаболических процессов в животном организме реализуется с помощью сложно организованных *специфических мультигормональных ансамблей*, характеризующихся разнообразными формами гормональных взаимодействий — синергических, антагонистических, дублирующих, permissive, сенсibiliзирующих, субординационных. При этом один и тот же гормон может включаться в разные по функциям динамические мультигормональные ансамбли и выполнять в каждом из них особую роль — доминирующую, вспомогательную, permissive и т.д. Так, СТГ — ведущий регулятор роста, однако он принимает активное участие в процессах неспецифической и специфической адаптации. Тиреоидные гормоны — ведущие регуляторы общего развития организма позвоночных, вместе с тем они участвуют в регуляции полового развития и имеют первостепенное значение в контроле энергообмена. Степень участия данного гормона в том или ином функциональном комплексе и направленность его действия в значительной мере зависят от общей физиологической ситуации, имеющей место в организме. Так, СТГ способен регулировать ростовые процессы только в растущем организме, а T_3 или T_4 — стимулировать общее развитие в развивающемся организме, роль инсулина

или глюкагона может быть неодинаковой на разных этапах питания и т.д.

Взаимодействие гормонов в каждом функциональном комплексе и между комплексами тонко сбалансировано на различных уровнях — периферическом, гипоталамо-гипофизарном и др. — и тесно связано с деятельностью центральной нервной системы. Видимо, состояние того или иного процесса, контролируемого специфическими ансамблями гормонов, в каждый данный момент в конечном счете определяется, с одной стороны, соотношением концентраций активных гормонов в крови, с другой — чувствительностью к ним клеток-мишеней.

Акмаев И.Г. Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций. М., 1979.

Ашмарин И.П., Каменская М.А. Нейропептиды в синаптической передаче // Итоги науки и техники. Физиология человека и животных. М., 1988. Т. 34.

Бабичев В.Н. Нейроэндокринология пола. М., 1981.

Блохмания гормонов и гормональной регуляции / Под ред. Н.А. Юдаева. М. 1976.

Вундер П.А. Эндокринология пола. М., 1980.

Гормональная регуляция размножения у млекопитающих / Под ред. К. Остина и Р. Шорта. М., 1987.

Мицкевич М.С. Гормональные регуляции в онтогенезе животных. М., 1978.

Потемкин В.В. Эндокринология. М., 1986.

Розен В.Б., Матарадзе Г.Д., Смирнова О.В., Смирнов А.Н. Половая дифференцировка функций печени. М., 1991.

Розен В.Б., Смирнов А.Н. Рецепторы и стероидные гормоны. М., 1981.

Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960.

Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М., 1989.

Ткачук В.А. Введение в молекулярную эндокринологию. М., 1983.

Физиология эндокринной системы. Руководство по физиологии / Под ред. В.Г. Барабанова и др. Л., 1979.

Эндокринология и метаболизм / Под ред. Ф. Фелига и др. М., 1985. Т. 1, 2.

Development of Hormone Receptors / Ed. G. Csaba. Basel; Boston, 1987.

Highnam K., Hill L. The comparative endocrinology of invertebrate. L., 1977.

Neuroendocrinology of reproduction. Physiology and behavior/Ed. N. Adler. N.Y.; L., 1981.

The steroid/thyroid hormone receptor family and gene regulation/Ed. Y. Carlsted-Duke et al. Basel; Boston; Berlin, 1989.

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Предисловие</i>	3
Раздел I. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ КАК НАУКА ОБ ЭНДОКРИН- НЫХ ЖЕЛЕЗАХ, ГОРМОНАХ, ГОРМОНАЛЬНОМ ПРОГ- РАММИРОВАНИИ И КОНТРОЛЕ	9
<i>Глава 1. Системы межклеточного (коммуникативного) управления жизнедеятельностью клеток и эндокринология</i>	9
Неспециализированный межклеточный контроль	11
Информоны и специализированные системы межклеточного управления	11
Предмет и задачи эндокринологии	18
<i>Глава 2. Общие представления о структурно-функциональной орга- низации эндокринной системы</i>	20
Эндокринные железы и их гормоны	20
Физиологическая организация эндокринной функции	34
Основные принципы функционирования эндокринной систе- мы и действия гормонов	38
<i>Глава 3. Химическая структура гормонов и ее связь с биологичес- кой активностью</i>	40
Стероидные гормоны	44
Гормоны — производные полиненасыщенных жирных кислот	57
Гормоны — производные аминокислот	61
Белково-пептидные гормоны	65
<i>Заключение</i>	91
Раздел II. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ЭНДОКРИН- НЫХ ФУНКЦИЙ, БИОДИНАМИКА И БИОКИНЕТИКА ГОРМОНОВ	94
<i>Глава 4. Биосинтез и секреция гормонов</i>	94
Биосинтез гормонов	94

Секретция гормонов	122
Глава 5. Пути регуляции функций эндокринных желез	128
Физиологические механизмы регуляции функций эндокринных желез	129
Функциональная активность эндокринных желез при различных физиологических состояниях организма и способы ее оценки	149
Глава 6. Циркуляторный транспорт гормонов	157
Глава 7. Периферический метаболизм гормонов и их экскреция ...	166
Основные пути периферического метаболизма	166
Факторы, определяющие концентрацию свободных гормонов в крови	183
Пути экскреции гормонов и их метаболитов	184
Глава 8. Молекулярные механизмы действия гормонов на клетки ..	186
Тканевой и клеточный спектр действия гормонов	186
Общие принципы рецепторного процесса и инициации гормональных эффектов	188
Характеристика ядерного типа рецепции гормонов. Рецепция стероидных, тиреоидных и ретиноидных гормонов	197
Характеристика мембранного типа рецепции гормонов и других информонов	208
Физиологическая регуляция рецепции	228
Динамика и механизмы реализации гормональных эффектов	232
Пермиссивные (сенсibiliзирующие, потенцирующие) эффекты гормонов	238
Опосредованное действие гормонов на клетки	239
Заключение	240
 Раздел III. ГОРМОНАЛЬНАЯ КООРДИНАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ	 241
Глава 9. Гормональный контроль процессов роста	241
Роль соматотропного гормона	242
Роль «соматомединов»	249
Влияние других гормонов	251
Глава 10. Гормональное управление процессами развития и дифференцировки	258
Действие гормонов на общее развитие организма	260
Гормоны и половое развитие	267
Глава 11. Гормональная регуляция процессов размножения	291
Характеристика женских половых циклов и их гормональной регуляции	295
Гормоны и беременность	312

Гормональная регуляция лактации и некоторых других механизмов выхаживания потомства	319
<i>Глава 12. Гормоны и адаптация</i>	<i>325</i>
Гормоны и стресс	325
Роль гормонов в регуляции осмотического давления и концентрации ионов натрия и калия	332
Гормоны и кальциевый обмен	343
Гормональная регуляция углеводного и жирового обмена . . .	349
Гормоны и терморегуляция	365
Краткие сведения об участии гормонов в других адаптационных реакциях организма	372
<i>Заключение</i>	<i>375</i>
<i>Литература</i>	<i>379</i>

Учебное издание

РОЗЕН Виктор Борисович

ОСНОВЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Зав. редакцией

И.И. Щехура

Редактор

Г.М. Полехова

Художественный редактор

Л.В. Мухина

Технический редактор

З.С. Кондрашова

Дизайнер

С.Ю. Воронина

Операторы

Н.А. Бойкова, Т.Л. Жаворонкова,

И.В. Капралова, Н.В. Капранова,

С.Ю. Филаткина

Корректоры

В.И. Долина, Л.С. Ключкова

Н/К

Лицензия № 040414 от 27.03.92

Подписано в печать 01.07.94. Формат 60х90 1/16.

Бумага офсетная. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 24,0. Уч.-изд. л. 24,5. Тираж 5000 экз.

Заказ № 573. Изд. № 5691. Заказное.

Ордена „Знак Почета” издательство Московского университета.

Московская типография № 6

**Комитета Российской Федерации по печати,
109088, Москва, Ж-88, Южнопортовая ул., 24.**